

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 468 231 B1**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag der Patentschrift: **21.09.94**

(21) Anmeldenummer: **91110928.8**

(22) Anmeldetag: **02.07.91**

(51) Int. Cl.⁵: **C07C 279/12, C07C 279/14,
C07D 211/26, C07D 265/30,
C07D 401/12, C07D 401/14,
C07D 413/12, A61K 31/495**

(54) **Guanidine.**

(30) Priorität: **05.07.90 CH 2250/90
02.05.91 CH 1315/91**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
29.01.92 Patentblatt 92/05

(45) Bekanntmachung des Hinweises auf die
Patenterteilung:
21.09.94 Patentblatt 94/38

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(56) Entgegenhaltungen:
**EP-A- 0 352 249
US-A- 4 227 006**

**CHEMICAL ABSTRACTS, Band 93, Nr. 21, 24.
November 1980, Zusammenfassung Nr.
204281x, Columbus, Ohio, US; & JP-A-
8064561**

(73) Patentinhaber: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
Grenzacherstrasse 124
CH-4002 Basel (CH)**

(72) Erfinder: **Ackermann, Jean, Dr.
Elsässerstrasse 137
CH-4056 Basel (CH)**
Erfinder: **Banner, David, Dr.
Neubadstrasse 129
CH-4054 Basel (CH)**
Erfinder: **Gubernator, Klaus, Dr.
Carl-Marla-von-Weber-Strasse
W-7800 Freiburg (DE)**
Erfinder: **Hadvary, Paul, Dr.
Neumattenweg 8
CH-4105 Bleil-Benken (CH)**
Erfinder: **Hilpert, Kurt, Dr.
Eichenstrasse 5
CH-4114 Hofstetten (CH)**
Erfinder: **Müller, Klaus, Prof.Dr.
Grellingerstrasse 5
CH-4142 Münchenstein (CH)**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

EP 0 468 231 B1

CHEMICAL ABSTRACTS, Band 90, Nr. 1, 1979,
Zusammenfassung Nr. 260t, Columbus,
Ohio, US

Erfinder: Labler, Ludvik, Dr.
Stallenrain 12

CH-4103 Bottmingen (CH)

Erfinder: Schmid, Gérard, Dr.
Leibern

CH-4468 Klenberg (CH)

Erfinder: Tschopp, Thomas, Dr.
Juraweg 2

CH-4107 Ettingen (CH)

Erfinder: Wessel, Hans Peter, Dr.
Im Backacker 7

W-7843 Heltersheim 2 (DE)

Erfinder: Wirz, Beat, Dr.

Wiedenweg 4

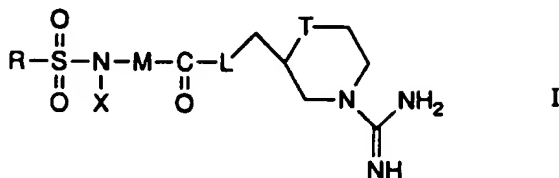
Ch-4153 Reinach (CH)

⑦ Vertreter: Lederer, Franz, Dr. et al
Lederer, Keller & Riederer
Patentanwälte
Prinzregentenstrasse 16
D-80538 München (DE)

Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue Guanidine der Formel

5



worin

R Aryl, Heteroaryl oder Heterocyclyl,

T CH₂ oder O,

L NH oder O und

-N(X)-M- eine Gruppe -N(SO₂-R⁰)-CH₂- oder eine gegebenenfalls im Phenylring substituierte Isochinolylengruppe ist, und

R° die gleichen Bedeutungen wie R hat, oder

X H, -CH₂COOH, -CH₂COO-C₁₋₄-Alkyl, -CH₂CO-(Tetra- bis Heptamethylenimino) oder gegebenenfalls N-mono- oder N-di-C₁₋₄-alkyliertes -CH₂CONH₂, und

M eine Gruppe $R'-(CH_2)_{-2}CH=$, $R'-COCH_2CH=$, $R''-COCH_2CH=$, $R'-(CO)_{-2}NHCH_2CH=$, Benzyl-OCONHCH₂CH=, $-CH_2[R'-(CO)_{-2}NH]CH-$, $-CH_2(Benzyl-OCONH)CH-$ oder $-CH-(CO-Q)CH_2-$.

R' Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl,

R'' Tetra- bis Heptamethylenimino gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten aus der Gruppe von Oxo, -COO-C₁₋₄-Alkyl, -(CH₂)₀₋₁OH, -(CH₂)₀₋₁OCO-C₁₋₄-Alkyl und gegebenenfalls mono- oder di-C₁₋₄-alkyliertes Carbamoyl, und

Q Benzylamino oder eine gegebenenfalls durch ein O- oder S-Atom unterbrochene und gegebenenfalls durch bis zu 2 Substituenten aus der Gruppe von C₁₋₄-Alkyl, COOH, -COO-C₁₋₄-Alkyl, -CH₂OH und -CH₂O-Benzyl substituierte Tetra- bis Heptamethyleniminogruppe ist.

sowie Hydrate oder Solvate und physiologisch verwendbare Salze davon.

Ferner betrifft die Erfindung Verfahren zur Herstellung der obigen Verbindungen, pharmazeutische

Präparate, die solche Verbindungen enthalten, sowie die Verwendung dieser Verbindungen bei der Herstellung von pharmazeutischen Präparaten.

Beispiele von physiologisch verwendbaren Salzen der Guanidine der Formel I sind Salze mit physiologisch verträglichen Mineralsäuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, schweflige Säure oder Phosphorsäure; oder mit organischen Säuren, wie Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Bernsteinsäure oder Salicylsäure. Die Guanidine der Formel I mit freier Carboxygruppe können auch Salze mit physiologisch verträglichen Basen bilden. Beispiele solcher Salze sind Alkalimetall-, Erdalkalimetall-, Ammonium- und Alkylammoniumsalze, wie das Na-, K-, Ca- oder Tetramethylammoniumsalz. Die Guanidine der Formel I können auch in Form von Zwitterionen vorliegen.

Die Guanidine der Formel I können solvatisiert, insbesondere hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann im Zuge des Herstellungsverfahrens erfolgen oder allmählich als Folge hygroskopischer Eigenschaften einer zunächst wasserfreien Verbindung der Formel I auftreten.

Die Guanidine der Formel I enthalten zumindest zwei asymmetrische C-Atome und können daher als Diastereomergemisch oder als optisch reine Verbindung vorliegen.

Im Rahmen der Erfindung bezeichnet C₁₋₄-Alkyl geradkettige (C₁₋₄-n-Alkyl) oder verzweigte Gruppen, wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und t-Butyl.

Aryl bezeichnet Gruppen, wie Phenyl, Naphthyl und Anthryl, gegebenenfalls mit 1 bis 4 Substituenten, wie Halogen, NO₂, NH₂, CN, OH, CH₃, Isopropyl, t-Butyl, Phenyl, Phenylsulfonyl, OCH₃, Benzyloxy, Formamido, COOH, COO-C₁₋₄-n-Alkyl oder gegebenenfalls mono- oder di-C₁₋₄-alkyliertes Amino.

Weitere mögliche Substituenten in der Phenylgruppe sind -NHSO₂-Ar oder -NHCO-Ar (worin Ar Phenyl mit bis zu 3 Substituenten, wie Halogen, NO₂, CF₃, COOH und C₁₋₄-Alkyl, z.B. CH₃, ist), -NHCOCH₂CH₂COO(H, C₁₋₄-Alkyl oder Benzyl), Acetamido, -NHCOCH₂OCH₂CH₂OCH₃, -NHCOO(H oder C₁₋₄-Alkyl), -NHCOCOO (H oder C₁₋₄-Alkyl), -NHCH₂COO-Aethyl, -NHCOCOC₆H₅ und Tetra- bis Hepta-

methyleniminocarbonyl.

Beispiele von Cycloalkylgruppen sind Cyclohexyl und Decalyl. Heteroarylgruppen bestehen aus einem oder 2 Ringen und enthalten 3 bis 9 C-Atome und 1 oder 2 Heteroatome. Beispiele davon sind Imidazolyl, Thienyl, Benzothienyl, Chinolyl und Indolyl. Sie können substituiert sein, z.B. durch CH₃, Halogen, -CH₂COOH oder 1-Methyl-5-trifluormethylpyrazolyl.

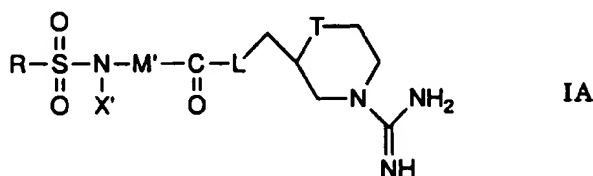
Heterocyclyl bezeichnet 1 oder 2 Ringe, 4 bis 7 C-Atome und 1 oder 2 Heteroatome enthaltende Gruppen, wie Tetrahydrochinolyl, Azepinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Benzodiazepinyl, Benzoxazolyl und Benzopyrrolidinyl, gegebenenfalls mit 1 oder 2 Substituenten, wie Methyl, Halogen, Oxo, COOH oder COOCH₃.

Beispiele von Tetra- bis Heptamethyleniminogruppen sind Piperidino, Hexahydroazepin und Heptahydroazocin. Beispiele von Substituenten in einer solchen Gruppe R'' sind Acetoxy, Acetoxymethyl, Carbo-methoxy, Carbäthoxy, Diäthylcarbamoyl, Butyryloxymethyl und Isobutyryloxymethyl.

Beispiele von durch ein O- oder S-Atom unterbrochene und gegebenenfalls substituierten Tetra- bis Heptamethyleniminogruppen Q sind Carboxyhexahydrooxazepin und Hexahydrothiazepin.

Als Substituent des Phenylrings in einer Isochinolylengruppe -N(X)-M kommen z.B. Cl, NO₂, NH₂ und OH in Frage.

Beispiele von Verbindungen der Formel I sind diejenigen der Formel



worin

-N(X')-M-
X'

eine gegebenenfalls im Phenylring substituierte Isochinolylengruppe, oder H, -CH₂COOH, -CH₂COO-C₁₋₄-Alkyl, -CH₂CO- (Tetra- bis Heptamethylenimino) oder gegebenenfalls N-mono- oder N-di-C₁₋₄-alkyliertes -CH₂CONH₂, und

M'

eine Gruppe R'-(CH₂)₁₋₂CH=, R'-COCH₂CH= oder -CH(CO-Q')CH₂-,

Q'

Benzylamino, Morpholino oder Tetra- bis Heptamethylenimino ist, und

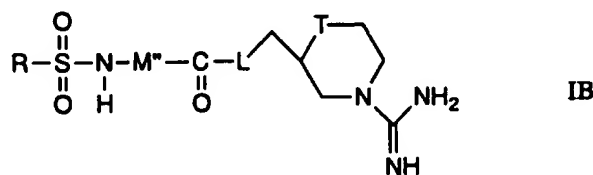
R, R', L und T

die gleichen Bedeutungen wie oben haben,

sowie Hydrate oder Solvate und physiologisch verwendbare Salze davon.

Bevorzugt unter den Verbindungen IA sind diejenigen, worin X' H ist und R, M', L und T die gleichen Bedeutungen wie oben haben.

Bevorzugt unter den Verbindungen I sind solche der Formel



worin

M''

eine Gruppe R''-COCH₂CH=, R'-(CO)₁₋₂NHCH₂CH=, Benzyl-OCONHCH₂CH=, -CH₂[R'-(CO)₁₋₂NH]CH-, -CH₂(Benzyl-OCONH)CH- oder -CH(CO-Q'')CH₂-,

Q''

eine gegebenenfalls durch ein O- oder S-Atom unterbrochene und gegebenenfalls durch bis zu 2 Substituenten aus der Gruppe von C₁₋₄-Alkyl, COOH, -COO-C₁₋₄-Alkyl, -CH₂OH und -CH₂O-Benzyl substituierte Tetra- bis Heptamethylenimino-gruppe ist, und

R, R', R'', L und T

die gleichen Bedeutungen wie oben haben.

Beispiele von Arylgruppen R sind Naphthyl, Hydroxynaphthyl, 4-Biphenyl, 2-Anthryl, Jodphenyl, Nitrophenyl, Benzyloxyphenyl, Dimethoxyphenyl, 4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl, 2,4,6-Triisopropylphenyl, Carboxyphenyl, Methoxycarbonylphenyl, Benzyloxynaphthyl, Phenylsulfonylphenyl, Hexahydroazepinoylphenyl und t-Butylphenyl.

Beispiele von Heteroarylgruppen R sind 3-Methyl-8-chinoly, 5-(1-Methyl-5-trifluormethylpyrazol-3-yl)-2-thienyl und Benzothi nyl.

Ein Beispiel für die Heterocyclylgruppe R ist 3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinoly.

Ein Beispiel für eine Sulfonamidgruppe $-N(SO_2-R^o)-CH_2-$ als Bedeutung von $-N(X)-M-$ ist N-Dimethylaminonaphthylsulfonyl-aminomethylen.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind ferner diejenigen, worin X H oder $-CH_2COOH$ ist.

Beispiele von Resten M in der Bedeutung von $R^1-(CH_2)_{1-2}CH=$ sind 3-Indolyläthyliden, 2,3-Dioxo-1-indolinyläthyliden, Phenäthyliden, 1,4-Dioxo-5H-2,5-benzodiazepin-5-yläthyliden, (Fluor, Chlor, Jod, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl oder Hydroxy)-phenäthyliden, Cyclohexylpropyliden, Decalyläthyliden, Imidazolyläthyliden, Thienyläthyliden, (Methyl, Brom, Fluor oder Carboxymethyl)-3-indolyläthyliden, Naphthyläthyliden, (Aethoxycarbonylcarboxylamino, Methoxycarbonyläthylcarboxylamino, Benzoyloxycarbonyläthylcarboxylamino, Aethoxycarbonylamino, Benzoylcarboxylamino, Carboxybenzoylamino, Methoxyäthoxyacetamido, Acetamido, Carboxycarbonylamino, Carboxypropionylamino, Tolylsulfonamido, Jodphenylsulfonamido, Carboxyphenylsulfonamido oder Aethoxycarbonyl-methylamino)phenäthyliden, Oxobenzoxazolinäthyliden oder 5-Bromo- oder 5-Methyl-2,3-dioxo-1-indolinyläthyliden.

Beispiele von Resten M in der Bedeutung von $(R^1 \text{ oder } R^2)COCH_2CH=$ sind Hexahydroazepinoyläthyliden, (Methoxycarbonyl oder Carboxy)-pyrrolidinoyläthyliden, 3,4-Dihydro-2(1H)-isochinolinoyläthyliden, (Nitro, Amino, Jodo oder Formamido)benzoyläthyliden, Morpholinoäthyliden, Heptahydroazocinoyläthyliden, (Aethoxycarbonyl, Acetoxymethyl, Dimethylcarbamoyl, Isobutyryloxymethyl oder Butyryloxymethyl)-piperidinoyläthyliden, 3-Methoxycarbonyl-4-oxopiperidinoyläthyliden oder 4-Acetoxy-3-äthoxycarbonylpiperidinoyläthyliden.

Beispiele von Resten M in der Bedeutung $R^1-(CO)_{1-2}NHCH_2CH=$ sind Benzoylcarboxamidoäthyliden, Thienoylcarboxamidoäthyliden, Benzoylamidoäthyliden oder Benzoyloxycarboxamidoäthyliden.

Beispiele von Resten M in der Bedeutung von $-CH_2[R^1-(CO)_{1-2}NH]CH-$ sind 2-(Carboxybenzoylamido)-äthyliden, 2-(Benzyloxybenzoylamido)-äthyliden, 2-(2-Piperidincarboxamido)-äthyliden, 2-(Hydroxybenzoylamido)-äthyliden und 2-(Aminobenzoylamido)-äthyliden.

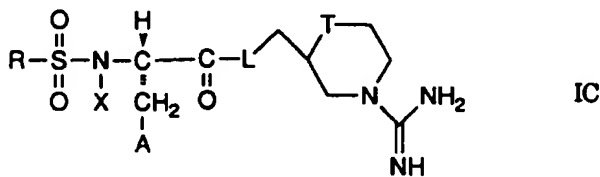
Beispiele von Resten M in der Bedeutung von $-CH(CO-Q)CH_2-$ sind 1-(Benzylaminocarbonyl)-äthyliden, 1-(Hexahydroazepinoyl)-äthyliden, 1-(Morpholinoyl)-äthyliden, 1-(Heptahydroazocinoyl)-äthyliden, 1-[2-(Benzyloxymethylmorpholinoyl)]-äthyliden, 1-[2-(Hydroxymethylmorpholinoyl)]-äthyliden, 1-(2-Aethoxycarbonyl-4-methylpiperidinoyl)-äthyliden und 1-(2-Carboxy-4-methylpiperidinoyl)-äthyliden und 1-(3-Carboxyhexahydro-1,4-oxazepinoyl)-äthyliden ist.

In den obigen Formeln ist R vorzugsweise Aryl, insbesondere Naphthyl oder Nitro- oder Jodphenyl, L NH und das asymmetrische C-Atom im Piperidin- oder Morpholinring ist vorzugsweise in (S)-Konfiguration.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind ferner diejenigen der Formel

35

40



worin A Aryl, Aroyl oder Heterocyclyl ist, insbesondere Phenyl, Nitrophenyl, Indolyl, 2,3-Dioxo-1-indoliny oder Aminobenzoyl bedeuten.

Beispiele von bevorzugten Verbindungen sind folgende:

(R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(2-naphthylsulfonamido)-2,3-dioxo-1-indolinpropionamid,
 (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(2-naphthylsulfonamido)-o-nitrohydrocinnamid,
 (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(o-nitrobenzolsulfonamido)indol-3-propionamid,
 (R)-N-[(S)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(p-jodbenzolsulfonamido)-indol-3-propionamid,
 (R)-N-[(S)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(p-jodbenzolsulfonamido)-p-nitrohydrocinnamid,
 (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]-3-(o-aminobenzoyl)-(2-naphthylsulfonamido)propionamid,
 N-[(R)- α -[(S)-1-Amidino-3-piperidinyl]methylcarbamoyl]phenäthyl-N-(2-naphthylsulfonyl)glycin,
 (R)-N-[(S)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2-(2-naphthylsulfonyl)-3-

55

isochinolinicarboxamid,
 (S)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]hexahydro- β -(2-naphthylsulfonamido)- γ -oxo-1H-1-azepinbutyramid,

(R)-N-[(S)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(2-naphthylsulfonamido)-2,3-dioxo-1-indolinpropionamid,

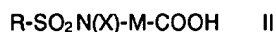
4'-[(R)-2-[[[(S)-1-Amidino-3-piperidiny]methyl]carbamoyl]-2-(2-naphthylsulfonamido)äthyl]oxanilsäure,
(S)-N-[[[(RS)-1-Amidino-3-piperidiny]methyl]hexahydro-β-2-naphthylsulfonamido-γ-oxo-1(2H)-
azocinbutyramid,

(2RS,4R)-1-[N⁴-[[[(S)-1-Amidino-3-piperidiny]methyl]-N²-(2-naphthylsulfonyl)-L-asparaginy]-4-methyl-2-
piperidincarbonsäure`

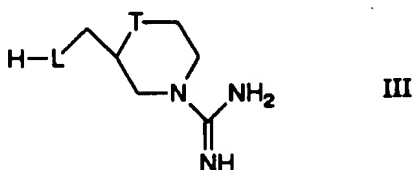
4'-[(R)-2-[[[(S)-1-Amidino-3-piperidiny]methyl]carbamoyl]-2-(2-naphthylsulfonamido)äthyl]-
succinanilidsäure.

Die obigen Verbindungen kann man dadurch herstellen, dass man

a) eine Säure der Formel

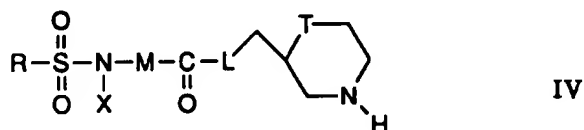


unter intermediärem Schutz eines in der Gruppe X, R oder M enthaltenen Carboxygruppe mit einem
Amin oder Alkohol der Formel



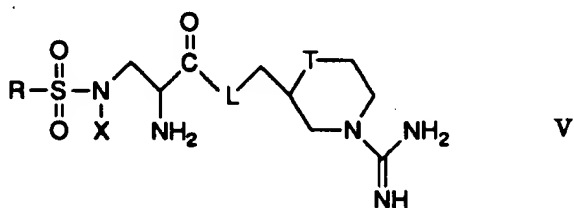
oder einem Salz davon umgesetzt oder

b) eine Verbindung der Formel



mit einem Amidinierungsreagenz umgesetzt oder

c) ein Amin der Formel



mit einer Säure der Formel R'-COOH oder einem funktionellen Derivat davon umgesetzt, und

d) gewünschtenfalls eine in der Gruppe M einer Verbindung der Formel I enthaltene reaktionsfähige
Gruppe funktionell abwandelt, und

e) gewünschtenfalls eine Verbindung der Formel I in ein physiologisch verträgliches Salz überführt oder
ein Salz einer Verbindung der Formel I in die freie Säure oder Base überführt.

Zweckmässig wird die Säure II in einem Lösungsmittel, wie Dimethylformamid (DMF), in Gegenwart
einer Base, wie 4-Aethylmorpholin oder Aethyldiisopropylamin, mit einem Salz einer Verbindung der Formel
III, z.B. einem Trifluoracetat, Bisulfit, Nitrat, Hydrochlorid oder Hydrojodid, und mit Benzotriazol-1-yloxy-tris-
(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat bei Raumtemperatur umgesetzt. Eine in der Gruppe X, R
oder M enthaltene z.B. als t-Butylester geschützte Carboxygruppe wird dabei freigesetzt.

In der Verfahrensvariante b) kann man die Verbindung IV in einem Lösungsmittel, wie DMF, in
Gegenwart einer Base, wie Triäthylamin, mit Formamidinsulfonsäure oder 3,5-Dimethyl-1-pyrazolyl-formami-
diniumnitrat, zweckmässig bei einer Temperatur bis zu 50 °C umsetzen.

Nach der Verfahrensvariante c) kann man das Amin V mit einer Säure $R'-COOH$ oder einem funktionellen Derivat, z.B. einem Säureanhydrid, in einem Lösungsmittel, wie DMF, in Gegenwart von einer Base, wie 4-Aethylmorpholin, bei erhöhter Temperatur, z.B. bis zu 50 oder 80 °C, umsetzen.

Als funktionelle Abwandlungen in der Variante d) kann man folgende nennen:

- 5 1. die Reduktion einer in der Gruppe M enthaltenen Nitroarylgruppe zur Aminoarylgruppe, in einem Lösungsmittel, wie Äthanol, mit Pd/C;
2. die Verseifung einer Estergruppe, wie Äthoxycarbonyl, z.B. in Äthanol oder Methanol, mittels einer Base, wie wässriges Natriumhydroxid;
3. die Verseifung einer Estergruppe, wie Benzoyloxycarbonyl, z.B. in Äthanol mit Pd/C;
- 10 4. die Spaltung eines Benzyläthers, z.B. in Äthanol mit Pd/C in Gegenwart einer Säure, wie Salzsäure oder Essigsäure.

Die N-sulfonylierten Aminosäuren II lassen sich durch Reaktion eines entsprechenden reaktionsfähigen Sulfonsäurederivats, wie dem Sulfochlorid $R-SO_2Cl$, mit der entsprechenden freien Aminosäure $HN(X)-M-COOH$, in Gegenwart einer Base, wie einem Alkalimetallhydroxid, in einem Lösungsmittel, wie einem Äther, z.B. Diäthyläther oder Dioxan, und Wasser, herstellen.

In einer Variante kann man eine Säure II durch Oxidation des entsprechenden Alkohols



20 herstellen, z.B. in einem Lösungsmittel, wie Aceton, mit einem Oxidationsmittel, wie dem Jones-Reagens. Dabei wird ein in der Gruppe M des Alkohols VI enthaltenes Heterocyclylradikal R' , wie 2-Oxo-1-indolinyll, in 2,3-Dioxo-1-indolinyll oxidiert.

Ein Alkohol V lässt sich herstellen, indem man den entsprechenden α -Aminoalkohol $HN(X)-M-CH_2OH$ in Gegenwart von wässrigem Natriumhydroxid und Natriumbicarbonat mit dem Sulfochlorid $R-SO_2Cl$ in Dioxan umsetzt.

Ein Aminoalkohol $HN(X)-M-CH_2OH$, worin M z.B. eine Gruppe $=CH(CH_2-R')$ ist, kann man herstellen durch Spaltung eines entsprechenden am N-Atom geschützten, in 4-Stellung durch $-CH_2-R'$ substituierten Oxazolidins, z.B. des (R)-2,2-Dimethyl-4-(CH_2R')-3-oxazolidincarbonsäure-t-butylesters, in Methanol mit Salzsäure.

30 Das obige Oxazolidin lässt sich in an sich bekannter Weise herstellen, z.B. falls R' ein über ein N-Atom gebundenes Heterocyclylradikal, wie 2-Oxo-1-indolinyll ist, durch Umsetzung des entsprechenden cyclischen Amins $H-R'$ mit (S)-2,2-Dimethyl-4-(p-tolylsulfonyloxymethyl)-3-oxazolidincarbonsäure-t-butylester in Gegenwart einer Suspension von Natriumhydrid in DMF.

Zur Herstellung einer Aminosäure II, worin R ein Hydroxyarylradikal ist, kann man zunächst das entsprechende Sulfochlorid $R-SO_2Cl$, worin die OH-Gruppe in geschützter Form, z.B. als Acetoxygruppe vorliegt, in Aceton mit der Aminosäure $HN(X)-M-COOH$ in Gegenwart von wässrigem Natriumhydroxid umsetzen und dann die Schutzgruppe, z.B. Acetyl, mit einer Lösung von Natriumhydroxid in Wasser und Methanol abspalten.

Zur Herstellung eines Guanidins der Formel I, worin X $-CH_2COOH$ ist, kann man zunächst das Sulfochlorid $R-SO_2Cl$ mit einem Salz, z.B. das p-Toluolsulfonat eines Esters $H_2N-M-COO-Benzyl$ in einem Lösungsmittel, wie Methylenchlorid in Gegenwart einer Base, wie Triäthylamin umsetzen. Das erhaltene Sulfonamid $R-SO_2NH-M-COO-Benzyl$ wird dann in einem Lösungsmittel, wie THF, bei etwa -80 °C in Gegenwart von Butyllithium mit Bromessigsäure-t-butylester umgesetzt. Danach wird die Benzylgruppe selektiv, z.B. durch katalytische Hydrierung mit Pd/C in Äthanol, aus dem erhaltenen Diester



abgespalten. Wie weiter oben beschrieben, wird bei der Umsetzung der entstandenen Säure mit einer Verbindung der Formel III die als t-Butylester geschützte Carboxygruppe in der Seitenkette freigesetzt.

50 Die Ausgangssäuren $R-SO_2NHCH(CO-Q)-CH_2COOH$ lassen sich herstellen durch
a) Umsetzung eines Asparaginsäurederivats, z.B.



55 mit dem der Gruppe Q entsprechenden Amin H-Q in einem Lösungsmittel, wie DMF, in Gegenwart von Benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat,
b) Reaktion des erhaltenen Amids

t-Butoxy-CONHCH(CO-Q)-CH₂COO-Benzyl

in einem Lösungsmittel, wie Essigester, mit einer Säure, wie Salzsäure, und dann in Dioxan mit Natronlauge, Natriumbicarbonat und einem Sulfochlorid R-SO₂Cl und

5 c) Abspaltung der Benzylgruppe im entstandenen Sulfonamid

R-SO₂NHCH(CO-Q)-CH₂COO-Benzyl

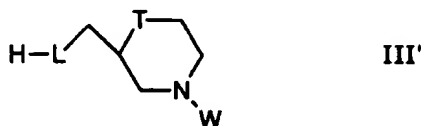
in einem Lösungsmittel, wie Methanol mittels Natronlauge.

10 Die Verbindungen III, IV und V sind neu und als solche Gegenstand der Erfindung. Die Piperidinderivate der Formel III lassen sich wie in den nachstehenden Beispielen 1, 2 und 3 beschrieben aus 3-Picolylamin, falls L = NH ist, oder aus 3-Hydroxymethylpiperidin, falls L = O ist, herstellen. Aminomethylmorpholinderivate der Formel III erhält man durch Umsetzung des 2-Aminomethyl-4-benzylmorpholins (J. Med. Chem. 33, 1990, 1406-1413) mit Di-t-butylidicarbonat in Dioxan, Hydrierung des erhaltenen mit Boc geschützten Amins

15 in Aethanol in Gegenwart von Pd/C zum 2-(t-Butoxycarbonylaminomethyl)morpholin und Amidinierung des letzteren. Hydroxymethylmorpholinderivate der Formel III lassen sich durch Amidinierung des 2-Hydroxymethylmorpholins herstellen.

Die Verbindungen der Formel IV stellt man her durch Umsetzung der entsprechenden Säure II mit der Verbindung der Formel

20



25

worin W eine Schutzgruppe, wie Boc oder Z, ist,

z.B. wie oben beschrieben für die Umsetzung von II mit III, gefolgt durch die Abspaltung der Schutzgruppe, z.B. mittels Trifluoressigsäure in Methylenchlorid, p-Toluolsulfonsäure in Acetonitril oder einer Lösung von Chlorwasserstoff in Aethylacetat.

30

Alkohole der Formel III' lassen sich wie in Beispiel 3a) beschrieben durch Einführung der Schutzgruppe am N-Atom des 3-Hydroxymethylpiperidins bzw. wie im Beispiel 19a) bis c) beschrieben ausgehend von Benzyloxymethyloxiran über das 2-Benzyloxymethylmorpholin und das z.B. mit Boc geschützte 2-Benzyloxymethylmorpholin herstellen. Wie in den Beispielen 6a) bis d) und 19d) und e) beschrieben kann man den erhaltenen Alkohol in das entsprechende Amin III' überführen.

35

Die Amine V kann man durch Abspaltung der Benzyloxycarbonylgruppe in der entsprechenden Verbindung I, worin z.B. M die Gruppe

40 -CH₂(Benzyl-OCONH)CH-

ist, z.B. in Aethanol in Gegenwart von Salzsäure mit Pd/C, herstellen.

Die Guanidine der Formel I, ihre Solvate und ihre Salze hemmen sowohl die durch Thrombin induzierte Plättchenaggregation als auch die durch Thrombin induzierte Gerinnung von Fibrinogen im Blutplasma. Die besagten Verbindungen beeinflussen sowohl die Plättchen induzierte als auch die plasmatische Blutgerinnung. Sie verhindern damit insbesondere die Entstehung von Gerinnungsthromben aber auch von plättchenreichen Thromben und können bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten, wie Thrombose, Apoplexie, Herzinfarkt, Entzündung und Arteriosklerose verwendet werden. Ferner haben diese Verbindungen einen Effekt auf Tumorzellen und verhindern die Bildung von Metastasen. Somit können sie auch als

45 Antitumor-Mittel eingesetzt werden.

50

Eine unterschiedliche Hemmung von Thrombin und anderen Serin-Proteasen durch die obigen Verbindungen ist erstrebenswert, um Verbindungen mit einer möglichst hohen Spezifität zu erhalten und damit mögliche Nebenwirkungen zu vermeiden. Nebst anderen getesteten Serin-Proteasen wurde das Verhältnis der Hemmung von Trypsin zur Hemmung von Thrombin als generelles Mass der Spezifität einer Verbindung genommen (q in der nachstehenden Tabelle), weil Trypsin als unspezifischste Serin-Protease durch verschiedenste Hemmer leicht gehemmt werden kann. Um die Hemmung von Thrombin und Trypsin, trotz Benutzung unterschiedlicher Substrate, direkt vergleichen zu können, wurde als Mass der Hemmung die von Substrat- und Enzymkonzentration unabhängige Hemmkonstante K_i ermittelt.

55

Zum Nachweis der Hemmung der katalytischen Aktivität der obigen Proteasen können spezifische chromogene Peptidsubstrate benutzt werden. Die Hemmung der amidolytischen Aktivität von Thrombin und Trypsin durch die obigen Guanidine wurde wie nachstehend beschrieben nachgewiesen.

Die Messungen wurden auf Mikrotiterplatten bei Raumtemperatur durchgeführt. Dafür wurden pro Vertiefung der Platte 150 µl Puffer (50 mM Tris, 100 mM NaCl, 0,1% Polyäthylenglykol; pH 7,8) mit 50 µl der in DMSO gelösten und im Puffer verdünnten Hemmsubstanz vermischt und 25 µl humanes Thrombin (0,5 nM Endkonz.) zugegeben. Nach 10 Minuten Inkubation wurde die Reaktion durch Zugabe von chromogenem Substrat S-2238 (H-D-Phe-Pip-Arg-Paranitroanilin von Kabivitrum; 10 oder 50 µM Endkonz.) gestartet und die Hydrolyse des Substrates spektrophotometrisch auf einem kinetischen Mikrotiter-Plattenleser während 5 Minuten verfolgt. Nach graphischer Darstellung der Hemmkurven wurden die Ki-Werte nach der in Biochem. J. 55, 1955, 170-171 beschriebenen Methode bestimmt. Die Hemmung von Trypsin erfolgte analog, jedoch unter Verwendung des Substrates S-2251 (H-D-Val-Leu-Lys-Paranitroanilin) in 200 und 750 µM Endkonzentration.

Die Resultate sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

15

20

25

Produkt von Beispiel	8	9	13a	14i	17b
Ki (nM) Thrombin	8,55	135	20,8	25	20,7
Ki (nM) Trypsin	20075	168700	29200	38000	6300
q	2350	1250	1400	1520	304
Produkt von Beispiel	17c	17f	17j	18f	
Ki (nM) Thrombin	58	41,3	26,1	16	
Ki (nM) Trypsin	10000	18300	14800	18850	
q	172	455	565	1180	

Die Guanidine der Formel I haben eine geringe Toxizität. So haben die Produkte von Beispiel 8, 13a, 14i und 18f bei intravenöser Verabreichung eine LD50 von 30-50 mg/kg an der Maus.

Wie eingangs erwähnt, sind Arzneimittel enthaltend ein Guanidin der Formel I, ein Solvat oder Salz davon, ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung, weiterhin auch ein Verfahren zur Herstellung derartiger Arzneimittel, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine oder mehrere der besagten Verbindungen und, falls erwünscht, einen oder mehrere andere therapeutisch wertvolle Stoffe in eine galenische Darreichungsform bringt. Die Arzneimittel können enteral, z.B. oral in Form von Tabletten, Lacktabletten, Dragées, Hart- und Weichgelatine kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, oder rektal, z.B. in Form von Suppositorien, oder als Spray verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch parenteral, z.B. in Form von Injektionslösungen, erfolgen.

Zur Herstellung von Tabletten, Lacktabletten, Dragées und Hartgelatine kapseln kann der Wirkstoff mit pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Excipienten vermischt werden. Als solche Excipienten kann man für Tabletten, Lacktabletten, Dragées und Hartgelatine kapseln z.B. Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze, verwenden. Für Weichgelatine kapseln eignen sich als Excipienten z.B. vegetabile Öle, Wachse, Fette, halbfeste und flüssige Polyole; je nach Beschaffenheit des Wirkstoffs sind jedoch bei Weichgelatine kapseln überhaupt keine Excipienten erforderlich. Zur Herstellung der Lösungen und Sirupe eignen sich als Excipienten z.B. Wasser, Polyole, Saccharose, Invertzucker und Glucose, für Injektionslösungen eignen sich z.B. Wasser, Alkohole, Polyole, Glycerin und vegetabile Öle, und für Suppositorien eignen sich natürliche oder gehärtete Öle, Wachse, Fette, halbflüssige oder flüssige Polyole. Die pharmazeutischen Präparate können daneben noch Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süßmittel, Färbemittel, Aromatisierungsmittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Ueberzugsmittel oder Antioxidantien enthalten.

Für die Bekämpfung bzw. Verhütung der weiter oben genannten Krankheiten kann die Dosierung des Wirkstoffes innerhalb weiter Grenzen variieren und ist natürlich in jedem Einzelfall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen dürfte bei oraler oder parenteraler Verabreichung eine Dosis von etwa 0,1 bis 20 mg/kg, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 4 mg/kg, pro Tag für den Erwachsenen angemessen sein, wobei aber die soeben angegebene obere Grenze auch über- oder unterschritten werden kann, wenn sich dies als angezeigt erweisen sollte.

Beispiel 1

- a) Zu einer Lösung von 30 g 3-Picolylamin in 300 ml Dioxan wird eine Lösung von 66,6 g Di-t-butylidicarbonat in 200 ml Dioxan zugegeben, so dass die Temperatur 25 °C nicht übersteigt. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und eingedampft. Nach Filtration über Kieselgel mit Essigester, erhält man 55,5 g 3-t-Butyloxycarbonyl-picolylamin.
- b) 45,5 g 3-t-Butyloxycarbonyl-picolylamin werden in 220 ml Methanol gelöst und katalytisch mit 4,6 g Ruthenium auf Aluminium (5%) bei 60 °C unter 100 bar Wasserstoff hydriert. Nach Filtrierung des Katalysators und Eindampfen des Lösungsmittels erhält man 46 g rac-3-t-Butyloxycarbonyl-aminomethyl-piperidin.
- c) 38,8 g des Produkts von b) werden in 900 ml DMF gelöst und mit 74,5 ml Triäthylamin versetzt. Nach Zugabe von 26,5 g Formamidinsulfonsäure wird das Reaktionsgemisch 15 Stunden gerührt und anschließend filtriert. Die Mutterlauge wird eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Essigester ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird eingedampft und das Produkt mit Aethanol, Toluol und Dichloräthan azeotropisch verdampft. Der Rückstand wird in Äther aufgeschlämmt und filtriert. Man erhält 44,0 g rac-3-t-Butoxycarbonyl-aminomethyl-1-amidinopiperidin-hemisulfit, MS: 257 ($M^+ + 1$), 201, 157, 126, 96.
- d) 27,8 g des Produkts von c) werden in 70 ml Methylenchlorid gelöst, mit 70 ml Trifluoressigsäure bei 0 °C versetzt und 1 Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und mit Toluol und Äthanol azeotropisch verdampft. Man erhält 27,6 g rac-3-Aminomethyl-1-amidinopiperidin-sulfit, MS: 156 (M^+), 126 ($M^+ - CH_2NH_2$), 69,45.

Beispiel 2

- Eine Lösung von 5,3 g rac-3-Hydroxymethylpiperidin in 100 ml DMF wird mit 19 ml Triäthylamin versetzt. Nach Zugabe von 6,8 g Formamidinsulfonsäure wird das Reaktionsgemisch 15 Stunden gerührt. Die Suspension wird filtriert, der Niederschlag mit Äther gewaschen und getrocknet. Man erhält 10,3 g rac-3-Hydroxymethyl-1-amidinopiperidin-hemisulfit, MS: 158 ($M + 1$), 143, 116, 102; Smp. 100 °C.

Beispiel 3

- a) Zu einer Lösung von 92,9 g rac-3-Hydroxymethylpiperidin in 1500 ml Dioxan wird eine Lösung von 211,2 g Di-t-butylidicarbonat in 500 ml Dioxan zugegeben, so dass die Temperatur 25 °C nicht übersteigt. Das Reaktionsgemisch wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und eingedampft. Der Rückstand wird in 800 ml Hexan aufgeschlämmt und filtriert. Man erhält 120,7 g rac-N-t-Butyloxycarbonyl-3-hydroxymethylpiperidin, Smp. 78 °C.
- b) Eine Lösung von 100 g des Produkts von a) in 4000 ml Methylenchlorid wird mit 56,2 ml Pyridin versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Dazu tropft man 58,3 ml Buttersäurechlorid, so dass die Temperatur 10 °C nicht übersteigt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Die organische Phase wird mit wässriger 10% $CuSO_4$ -Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Kieselgel filtriert und mit Hexan/Essigester (8/2) eluiert. Man erhält 119,7 g rac-3-(Butyroxymethyl)-1-piperidincarbonsäure-t-butylester.
- c) 116,6 g des Produkts von b) werden in 2 l 0,1M Natriumchloridlösung und 80 ml 0,1M Natriumphosphat-Puffer pH 7,0 emulgiert. Der pH wird mit 1,0N Natronlauge auf 7,0 gestellt und die Reaktion durch Zugabe von 1,00 g aus *Pseudomonas fluorescens* gewonnener Lipoproteinlipase (Lipase P-30, Amano) in 10 ml 0,1M Natriumchloridlösung gestartet. Der pH wird unter Rühren durch Zugabe von 2,0N Natronlauge bei 7,0 gehalten. Nach 14 Stunden wird die Reaktion durch Zugabe von 500 ml Methylenchlorid beendet, das Reaktionsgemisch mit Methylenchlorid extrahiert und die organische Phase getrocknet und eingedampft. Chromatographie des Rückstands über Kieselgel mit Hexan/Essigester ergibt 36,6 g [S]-3-Hydroxymethyl-1-piperidincarbonsäure-t-butylester, Smp. 89-90 °C,

$$[\alpha]_{365}^{25} = +53,5^\circ$$

55

(c=1,0, EtOH).

d) Die 65,7 g Ester-Fraktion von c) werden in 1,15 l 0,1M Natriumchloridlösung und 45 ml 0,1M Natriumphosphat-Puffer (pH 7,0) emulgiert und mit 0,50 g Lipase P-30 in 5 ml 0,1M Natriumchloridlö-

sung versetzt. Der pH wird unter Rühren durch Zugabe von 2,0N Natronlauge bei 7,0 gehalten. Nach 40 Stunden wird die Reaktion durch Zugabe von 400 ml Methylenchlorid beendet, das Reaktionsgemisch mit Methylenchlorid extrahiert und die organische Phase getrocknet und eingedampft. Chromatographie des Rückstands über Kieselgel mit Hexan/Essigester ergibt 49,5g [R]-3-(Butyryloxymethyl)-1-piperidincarbonsäure-t-butylester. Dieser wird in 250 ml Aethanol gelöst, mit 88 ml 2N Natronlauge versetzt, über Nacht gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand wird in 200 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit Wasser gewaschen, die wässrige Phase mit Methylenchlorid extrahiert und die organische Phase getrocknet und eingeeengt. Chromatographie des Rückstands über Kieselgel mit Hexan/Essigester ergibt 33,7 g [R]-3-Hydroxymethyl-1-piperidincarbonsäure-t-butylester,

$$[\alpha]_{365}^{25} = -60,7^{\circ}$$

(c = 1,0, EtOH).

e) Eine Lösung von 5,0 g des Produkts von d) in 20 ml Methylenchlorid wird auf 0 °C abgekühlt und mit 15 ml Trifluoressigsäure versetzt. Nach 2 Stunden wird das Reaktionsgemisch eingedampft und der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Natriumbicarbonat bis auf pH 7,5 versetzt. Diese wässrige Phase wird eingedampft und die Kristallmasse in 100 ml Methylenchlorid/Aethanol (9/1) aufgeschlämmt. Die Salze werden abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in 30 ml DMF gelöst und mit 9,7 ml Triäthylamin versetzt. Nach Zugabe von 3,5 g Formamidinsulfonsäure wird das Reaktionsgemisch 15 Stunden gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Lösungsmittel eingedampft. Der Rückstand wird durch reversen Phasen Chromatographie über silyliertem Kieselgel RP-18 mit Wasser gereinigt. Man erhält 2,6 g (R)-3-Hydroxymethyl-1-amidinopiperidin-hemisulfat, FAB-MS: 158 (M + 1).

Beispiel 4

Analog Beispiel 3e) wird aus [S]-3-Hydroxymethyl-1-piperidincarbonsäure-t-butylester (S)-3-Hydroxymethyl-1-amidinopiperidin-hemisulfat hergestellt, FAB-MS: 158 (M + 1).

Beispiel 5

Eine Lösung von 1,5 g N-(2-Naphthylsulfonyl)-D-tryptophan in 30 ml DMF wird mit 1,5 ml Äthylmorpholin versetzt. Nach Zugabe von 0,7 g rac-3-Aminomethyl-1-amidinopiperidin-sulfit (Beispiel 1) und 1,7 g Benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat wird das Reaktionsgemisch 15 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird eingedampft, der Rückstand in 50 ml Wasser aufgenommen und mit 100 ml Essigester extrahiert. Die Essigester-Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohmaterial wird auf einer RP-18 Säule mit Wasser/Acetonitril (0-30%) gereinigt. Man erhält 0,8 g (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]-α-(2-naphthylsulfonamido)indol-3-propionamid-bisulfit, FAB-MS: 533 (M + H)⁺.

Beispiel 6

a) Eine Lösung von 5,0 g (S)-3-Hydroxymethyl-1-piperidincarbonsäure-t-butylester (Beispiel 3c) in 100 ml Pyridin wird mit 5,4 g p-Chlorsulfonylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 15 Stunden gerührt, eingedampft, in 200 ml Essigester aufgenommen und mit Wasser und wässriger 10% CuSO₄-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird über Kieselgel filtriert und mit Hexan/Essigester (8/2) eluiert. Man erhält 6,5 g (S)-3-(p-Chlorphenylsulfonyloxymethyl)-1-piperidincarbonsäure-t-butylester.

b) Eine Lösung des Produkts von a) in 50 ml DMF wird mit 3,25 g Natriumazid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 15 Stunden bei 50 °C gerührt und eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser und Äther aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die Äther-Phase wird getrocknet und eingedampft. Man erhält 4,0 g (S)-3-Azidomethyl-1-piperidincarbonsäure-t-butylester.

c) Eine Lösung des Produkts von b) in 100 ml Aethanol wird in Gegenwart von 0,6 g Platinoxid unter 1 bar Wasserstoff hydriert. Dann wird das Reaktionsgemisch über Kieselgel filtriert und mit Methanol eluiert. Man erhält 3,4 g (R)-3-Aminomethyl-1-piperidincarbonsäure-t-butylester, $[\alpha]_{D}^{25} = +23,0^{\circ}$ (c = 0,4, EtOH).

d) Mit einem identischen Verfahren erhält man aus (R)-3-Hydroxymethyl-1-piperidincarbonsäure-t-butylester den (S)-3-Aminomethyl-1-piperidincarbonsäure-t-butylester, $[\alpha]_{D}^{25} = -17,7^{\circ}$ (c = 0,6 EtOH)

- e) Eine Lösung von 1,5 g N-(2-Naphthylsulfonyl)-D-tryptophan in 50 ml DMF wird mit 0,8 ml Aethyldiisopropylamin versetzt. Nach Zugabe von 1,0 g des Produkts von d) und 1,7g Benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorphosphat wird das Reaktionsgemisch 15 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Essigester extrahiert. Die Essigester-Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Chromatographie über Kieselgel mit Essigester ergibt 2,3 g (R)[(S)-1-(t-Butoxycarbonyl)-3-piperidinylmethyl]- α -naphthylsulfonamidoindol-3-propionamid.
- f) Eine Lösung des Produkts von e) in 10 ml Methylenchlorid wird bei 0 °C mit 3 ml Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde bei 0 °C gerührt, eingedampft und mit Aethylenchlorid azeotropiert. Der Rückstand wird in Wasser und Essigester aufgenommen, mit 10-%igem Natriumcarbonat auf pH 9 gesetzt und ausgeschüttelt. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Man erhält 2,5 g (R)- α -Naphthylsulfonamido-N-[(S)-3-piperidinylmethyl]-indol-3-propionamid.
- g) Eine Lösung des Produkts von f) in 50 ml DMF wird mit 1,7 ml Triäthylamin versetzt. Nach Zugabe von 0,7 g Formamidinsulfonsäure wird das Reaktionsgemisch 15 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird eingedampft, der Rückstand in Essigester und Methanol aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Reinigung des Produkts auf einer RP-18 Säule mit Wasser/ Acetonitril ergibt 1,85 g (R)-N-[(S)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(2-naphthylsulfonamido)-indol-3-propionamid-bisulfit, FAB-MS: 533 (M + H)⁺.

20 Beispiel 7

- a) Eine Lösung von 1,0 g N-2-Naphthylsulfonyl-(D)-tryptophan in 20 ml DMF wird mit 0,5 ml Aethyldiisopropylamin versetzt. Nach Zugabe von 0,6 g (S)-3-Hydroxymethyl-1-piperidincarbonsäure-t-butylester (Beispiel 3c) und 1,1 g Benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorphosphat wird das Reaktionsgemisch 15 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Essigester extrahiert. Die Essigester-Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Chromatographie über Kieselgel mit Essigester ergibt 1,0 g N-(2-Naphthylsulfonyl)-D-tryptophan-(S)-1-t-butoxycarbonyl-3-piperidinylmethylester.
- b) Eine Lösung des Produkts von a) in 10 ml Acetonitril wird mit 0,9 g p-Toluolsulfonsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während 15 Stunden gerührt. Nach Eindampfen wird der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Reinigung über einer RP Säule mit Wasser/Acetonitril ergibt 0,47 g N-(2-Naphthylsulfonyl)-D-tryptophan-(S)-3-piperidinylmethylester.
- c) Eine Lösung des Produkts von b) in 20 ml DMF wird mit 0,4 ml Triäthylamin versetzt. Nach Zugabe von 0,2 g Formamidinsulfonsäure wird das Reaktionsgemisch 15 Stunden gerührt. Das DMF wird eingedampft, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Reinigung auf einer RP-Säule mit Wasser/Acetonitril ergibt 0,27 g N-(2-Naphthylsulfonyl)-D-tryptophan-(S)-1-amidino-3-piperidinylmethylester-bisulfit, FAB-MS: 534 (M + 1).

40 Beispiel 8

- a) Eine Lösung von 10,7 g (R)-4-Hydroxymethyl-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarbonsäure-t-butylester (J. Org. Chem. 52, 1987, 2361-64) in 107 ml Pyridin wird mit 9,7 g p-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 17 Stunden gerührt, dann in Essigester aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen und Eindampfen wird der Rückstand über Kieselgel mit Hexan-Essigester (3:1) gereinigt. Man erhält 15,1 g (S)-2,2-Dimethyl-4-(p-tolylsulfonyloxymethyl)-3-oxazolidincarbonsäure-t-butylester.
- b) Einer Suspension von 0,82 g Natriumhydrid in 50 ml DMF gibt man 4,6 g 2-Indolinon zu und rührt 90 Minuten. Dann gibt man 6,6 g des Produkts von a) in 60 ml DMF zu und rührt das Reaktionsgemisch bei 50 °C über Nacht. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen und Eindampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand über Kieselgel mit Essigester/Hexan (1/4) gereinigt. Man erhält 2,5 g (R)-2,2-Dimethyl-4-(2-oxo-1-indolinylmethyl)-3-oxazolidincarbonsäure-t-butylester.
- c) Ein Lösung von 2,5 g des Produkts von b) in 30 ml Methanol wird mit 36 ml 2N Salzsäure versetzt und über Nacht gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Toluol azeotropiert. 1,56 g des erhaltenen 1-[(R)-2-Amino-3-hydroxypropyl]-2-indolinons werden in 2 Äquivalent 1N Natronlauge gelöst. Dazu gibt man 0,8 g Natriumbicarbonat in 8,1 ml Wasser und anschliessend eine

Lösung von 1,46 g 2-Naphthylsulfochlorid in 28 ml Dioxan und rührt über Nacht. Das Reaktionsgemisch wird auf 200 ml wässriges 5% Kaliumhydrogensulfat/10% Kaliumsulfat gegossen und mit Essigester extrahiert. Nach Waschen der organischen Phase mit Wasser und Trocknen wird das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol (98/2) gereinigt. Man erhält

1,9 g N-[(R)-2-Hydroxy-1-(2-oxo-1-indolylmethyl)äthyl]-2-naphthylsulfonamid.

d) Eine Lösung von 1,82 g des Produkts von c) in 70 ml Aceton wird bei 0 °C mit 17,4 ml Jones-Reagens versetzt und 4 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegossen und mit Essigester extrahiert. Nach Waschen der organischen Phase mit Wasser, Trocknen und Eindampfen wird das Produkt über Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol (19/1) und 1% Essigsäure gereinigt. Man erhält

1,5 g N-(2-Naphthylsulfonyl)-3-(2,3-dioxo-1-indolyl)-D-alanin.

e) Analog Beispiel 5 erhält man aus dem Produkt von d) das (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(2-naphthylsulfonamido)-2,3-dioxo-1-indolinpropionamid-acetat (Epimere 1:1), FAB-MS: 671 (M + H)⁺.

Beispiel 9

a) Zu einer Lösung von 7,3 g (R)-Phenylalanin in 120 ml 1N Natronlauge werden 20 g 2-Naphthylsulfochlorid in 150 ml Äther gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 15 Stunden gerührt und abdekantiert. Die wässrige Phase wird abgetrennt, mit Äther gewaschen, mit HCl auf pH 3 angesäuert und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Die ausgefallenen Kristalle werden in Äther aufgeschlämmt und filtriert. Man erhält 14,4g N-(2-Naphthylsulfonyl)-3-phenyl-D-alanin, Smp. 146 °C.

b) Mit einem identischen Verfahren werden folgende N-sulfonierte Aminosäuren hergestellt:

N-(2-Naphthylsulfonyl)-3-p-chlorphenyl-D-alanin, Smp. 154 °C

N-(2-Naphthylsulfonyl)-3-p-cyanophenyl-D-alanin, Smp. 182 °C

N-(2-Naphthylsulfonyl)-3-p-nitrophenyl-D-alanin, Smp. 218 °C

N-(2-Naphthylsulfonyl)-3-benzyl-D-alanin, Smp. 138 °C

N-(2-Naphthylsulfonyl)-D-tryptophan, Smp. 167 °C

N-(4-Biphenylsulfonyl)-D-tryptophan, Smp. 227-230 °C

N-(2-Anthrylsulfonyl)-D-tryptophan, Smp. 210 °C

N-(4-Nitrophenylsulfonyl)-D-tryptophan, MS: M⁺ 389

N-(2-Nitrophenylsulfonyl)-D-tryptophan, Smp. 70-80 °C

N-(3-Nitrophenylsulfonyl)-D-tryptophan, Smp. 80-84 °C

N-(4-Benzyloxyphenylsulfonyl)-D-tryptophan, Smp. 193 °C

N-(3,4-Dimethoxyphenylsulfonyl)-D-tryptophan, Smp. 182-184 °C

N-(2,3,6-Trimethyl-4-methoxyphenylsulfonyl)-D-tryptophan, MS: M⁺ 416

N-(2,4,6-Triisopropylphenylsulfonyl)-D-tryptophan, MS: M⁺ 470

N-(2-Naphthylsulfonyl)-5-methyltryptophan, Smp. 192 °C

(R)-2-(2-Naphthylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-3-isochinolincarbonsäure,

m/e 322, 191, 176, 150, 127.

c) Analog Beispiel 5 erhält man aus dem Produkt von a) das (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(2-naphthylsulfonamido)hydrocinnamidbisulfit (Epimere 1:1), FAB-MS: 494 (M + H)⁺.

Beispiel 10

a) 1,1 g Natriumhydrid-Dispersion (60%) werden in 50 ml DMF aufgeschlämmt. Dazu werden 5,23 g 4-Methyl-3H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H,4H)-dion so zugegeben, dass die Temperatur 35 °C nicht übersteigt und 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend gibt man eine Lösung von 5,3 g (S)-2,2-Dimethyl-4-(p-tolylsulfonyloxymethyl)-3-oxazolidincarbonsäure-t-butylester (Beispiel 6a) in 50 ml DMF zu und rührt über Nacht bei 50 °C. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Eindampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand über Kieselgel mit Essigester/Hexan (1/1) gereinigt. Man erhält 1,85 g (R)-(2,3,4,5-Tetrahydro-4-methyl-2,5-dioxo-1H-1,4-benzodiazepin-1-ylmethyl)-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarbonsäure-t-butylester.

b) Eine Lösung des Produkts von a) in 37 ml Methanol wird mit 23 ml 2N Salzsäure versetzt. Nach Rühren über Nacht wird das Reaktionsgemisch eingedampft. 1,37 g des erhaltenen 1-[(R)-2-Amino-3-hydroxypropyl]-3,4-dihydro-4-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dions werden in 15 ml Pyridin gelöst und mit 2,08 g 2-Naphthylsulfochlorid versetzt. Nach 3 Stunden wird das Reaktionsgemisch auf 2N Salzsäure gegossen und mit Essigester extrahiert. Man wäscht mit Wasser, trocknet und dampft das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol (97/3) gereinigt. Man

isoliert 0,5 g N-[(R)-1-Hydroxymethyl-2-(2,3,4,5-tetrahydro-4-methyl-2,5-dioxo-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl-methyl)äthyl]-2-naphthylsulfonamid.

c) Eine Lösung von 0,4 g des Produkts von b) in 12 ml Aceton wird bei 0 °C mit 3 ml Jones-Reagens versetzt. Nach 3 Stunden bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen und mit Essigester extrahiert. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen erhält man nach Eindampfen 0,4 g N-(2-Naphthylsulfonyl)-3-(2,3,4,5-tetrahydro-4-methyl-2,5-dioxo-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl)-D-alanin.

d) Analog Beispiel 5 erhält man aus dem Produkt von c) das (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl- α -(2-naphthylsulfonamido)-1,4-dioxo-5H-2,5-benzodiazepin-5-propionamid (Epimere 1:1), FAB-MS: 606 (M + H)⁺.

Beispiel 11

a) Einer Lösung von 0,9 g D-Tryptophan in 4,8 ml 1N NaOH und 4,8 ml Aceton wird eine Lösung von 1,25 g 6-Acetoxy-naphthyl-2-sulfonylchlorid (Monatsh. 49, 1928, 96) in 4,4 ml Aceton zugetropft und das pH durch Zugabe von 1N NaOH auf 9 gehalten. Dann wird das Aceton eingedampft, die resultierende Suspension mit 1N HCl angesäuert und das Produkt mit Essigester extrahiert. Das Produkt wird auf Kieselgel mit Essigester/Aceton (1:1) chromatographiert. Die Hauptfraktion wird in 8,8 ml einer methanolischen Lösung von 0,5N NaOH aufgenommen und 17 Stunden gerührt. Die Lösung wird abgedampft, mit Wasser und 1N HCl versetzt und mit Essigester extrahiert. Reinigung auf Kieselgel mit Essigester-Aceton (3:2) ergibt 0,54 g N-(6-Hydroxy-2-naphthylsulfonyl)-D-tryptophan, MS: M⁺ 410, m/e 207,130.

b) Analog Beispiel 5 erhält man aus dem Produkt von a) das (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(6-hydroxy-2-naphthylsulfonamido)indol-3-propionamid-hydrochlorid (Epimere 1:1), FAB-MS: 549 (M + H)⁺.

Beispiel 12

Analog Beispiel 5 und 9 stellt man folgende Verbindungen her:

a) (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]-p-fluor- α -(2-naphthylsulfonamido)hydrocinnamid-bisulfit (Epimere 1:1), FAB-MS: 512 (M + H)⁺.

b) (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]-p-chlor- α -(2-naphthylsulfonamido)hydrocinnamid-bisulfit (Epimere 1:1), FAB-MS: 528 (M + H)⁺.

c) (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]-p-cyano- α -(2-naphthylsulfonamido)hydrocinnamid-bisulfit (Epimere 1:1), FAB-MS: 519 (M + H)⁺.

d) (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(2-naphthylsulfonamido)-p-nitrohydrocinnamid-bisulfit (Epimere 1:1), FAB-MS: 539 (M + H)⁺.

e) (R)-p-Amino-N-[(RS)-1-amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(2-naphthylsulfonamido)hydrocinnamid-bisulfit (Epimere 1:1), FAB-MS: 509 (M + H)⁺.

f) (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]-3-(p-hydroxyphenyl)-2-(2-naphthylsulfonamido)propionamid-bisulfit (Epimere 1:1), FAB-MS: 510 (M + H)⁺.

Beispiel 13

Analog Beispiel 5 und 9 stellt man folgende Verbindungen her:

a) (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(2-naphthylsulfonamido)-o-nitrohydrocinnamid-bisulfit (Epimere 1:1), FAB-MS: 539 (M + H)⁺.

b) (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(2-naphthylsulfonamido)cyclohexanpropionamid-bisulfit (Epimere 1:1), FAB-MS: 500 (M + H)⁺.

c) (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]-2-(2-naphthylsulfonamido)-4-phenylbutyramid-bisulfit (Epimere 1:1), FAB-MS: 508 (M + H)⁺.

d) (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(2-naphthylsulfonamido)cyclohexanbutyramid-bisulfit (Epimere 1:1), FAB-MS: 514 (M + H)⁺.

e) (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(2-naphthylsulfonamido)-1-naphthylpropionamid-bisulfit, FAB-MS: 586 (M + H)⁺.

f) (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(2-naphthylsulfonamido)-2-naphthylpropionamid-bisulfit (Epimere 1:1), FAB-MS: 544 (M + H)⁺.

g) (α R,2S,4aR und/oder S,8aR und/oder S)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]decahydro- α -(2-naphthylsulfonamido)-2-naphthylpropionamid-bisulfit (Gemisch von Diastereomeren), FAB-MS: 554 (M + H).

- h) (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(2-naphthylsulfonamido)-4-imidazolpropionamid-bisulfit (Epimere 1:1), FAB-MS: 484 (M + H)⁺.
 i) (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(2-naphthylsulfonamido)-2-thienylpropionamid-bisulfit (Epimere 1:1), FAB-MS: 500 (M + H)⁺.

5

Beispiel 14

Analog Beispiel 5 und 11 stellt man folgende Verbindungen her:

- a) (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(3-methyl-8-chinolinsulfonamido)indol-3-propionamid-bisulfit (Epimere 1:1), FAB-MS: 548 (M + H)⁺.
 b) (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -[(RS)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinolinsulfonamido]indol-3-propionamid-bisulfit, FAB-MS: 552 (M + H)⁺.
 c) (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(4-biphenylsulfonamido)indol-3-propionamid-hydrochlorid (Epimere 1:1), FAB-MS: 559 (M + H)⁺.
 d) (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(2-anthrylsulfonamido)indol-3-propionamid-hydrochlorid (Epimere 1:1), FAB-MS: 583 (M + H)⁺.
 e) (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -[5-(1-methyl-5-trifluormethylpyrazol-3-yl)-2-thienylsulfonamido]indol-3-propionamid-bisulfit (Epimere 1:1), FAB-MS: 637 (M + H)⁺.
 f) (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(p-jodbenzolsulfonamido)indol-3-propionamid-hydrochlorid (Epimere 1:1), FAB-MS: 609 (M + H)⁺.
 g) (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(o-jodbenzolsulfonamido)indol-3-propionamid-hydrochlorid (Epimere 1:1), FAB-MS: 608 (M + H)⁺.
 h) (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(p-nitrobenzolsulfonamido)indol-3-propionamid-hydrochlorid (Epimere 1:1), FAB-MS: 528 (M + H)⁺.
 i) (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(o-nitrobenzolsulfonamido)indol-3-propionamid-hydrochlorid (Epimere 1:1), FAB-MS: 528 (M + H)⁺.
 j) (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(m-nitrobenzolsulfonamido)indol-3-propionamid-hydrochlorid (Epimere 1:1), FAB-MS: 528 (M + H)⁺.
 k) (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(p-benzyloxybenzolsulfonamido)indol-3-propionamid-hydrochlorid (Epimere 1:1), FAB-MS: 589 (M + H)⁺.
 l) (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(3,4-dimethoxybenzolsulfonamido)indol-3-propionamid-hydrochlorid (Epimere 1:1), FAB-MS: 543 (M + H)⁺.
 m) (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(4-methoxy-2,3,6-trimethylbenzolsulfonamido)indol-3-propionamid-hydrochlorid (Epimere 1:1), FAB-MS: 555 (M + H)⁺.
 n) (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(2,4,6-triisopropylbenzolsulfonamido)indol-3-propionamid-hydrochlorid (Epimere 1:1), FAB-MS: 609 (M + H)⁺.

35

Beispiel 15

Analog Beispiel 5 stellt man folgende Verbindungen her:

- a) (RS)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]-5-methyl- α -(2-naphthylsulfonamido)indol-3-propionamid-bisulfit, FAB-MS: 547 (M + H)⁺.
 b) (RS)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]-5-fluor- α -(2-naphthylsulfonamido)indol-3-propionamid-bisulfit, FAB-MS: 551 (M + H)⁺.
 c) 3-[(R)-2-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethylcarbamoyl]-2-(2-naphthylsulfonamido)äthyl]indol-1-essigsäure-bisulfit (Epimere 1:1), FAB-MS: 591 (M + H)⁺.

45

Beispiel 16

Analog Beispiel 6 bzw. 7 erhält man:

- a) (R)-N-[(R)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(2-naphthylsulfonamido)indol-3-propionamid-bisulfit, FAB-MS: 533 (M + H)⁺ bzw.
 b) N-(2-Naphthylsulfonyl)-D-tryptophan-(R)-1-amidino-3-piperidinylmethylester-p-toluolsulfonat (1:1), FAB-MS: 534 (M + H)⁺.

55

Beispiel 17

Analog Beispiel 6 und 7 erhält man folgende Verbindungen:

- a) (R)-N-[(R)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(p-jodbenzolsulfonamido)indol-3-propionamid-p-toluolsulfonat (1:1), FAB-MS: 609 (M + H)⁺.
- b) (R)-N-[(S)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(p-jodbenzolsulfonamido)indol-3-propionamid-p-toluolsulfonat (1:1), FAB-MS: 609 (M + H)⁺.
- c) N-(p-Jodphenylsulfonyl)-D-tryptophan-(R)-1-amidino-3-piperidinylmethylester-p-toluolsulfonat (1:1), FAB-MS: 609 (M + H)⁺.
- d) N-(p-Jodphenylsulfonyl)-D-tryptophan-(S)-1-amidino-3-piperidinylmethylester-p-toluolsulfonat (1:1), FAB-MS: 610 (M + H)⁺.
- e) (R)-N-[(R)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(p-jodbenzolsulfonamido)-2-naphthylpropionamid-p-toluolsulfonat (1:1), FAB-MS: 620 (M + H)⁺.
- f) (R)-N-[(S)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(p-jodbenzolsulfonamido)-2-naphthylpropionamid-p-toluolsulfonat (1:1), FAB-MS: 620 (M + H)⁺.
- g) N-(p-Jodphenylsulfonyl)-3-(2-naphthyl)-D-alanin-(R)-1-amidino-3-piperidinylmethylester-p-toluolsulfonat (1:1), FAB-MS: 621 (M + H)⁺.
- h) N-(p-Jodphenylsulfonyl)-3-(2-naphthyl)-D-alanin-(S)-1-amidino-3-piperidinylmethylester-p-toluolsulfonat (1:1), FAB-MS: 621 (M + H)⁺.
- i) (R)-N-[(R)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(p-jodbenzolsulfonamido)-p-nitrohydrocinnamamid-bisulfit (2:1), FAB-MS: 615 (M + H)⁺.
- j) (R)-N-[(S)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(p-jodbenzolsulfonamido)-p-nitrohydrocinnamamid-p-toluolsulfonat (1:1), FAB-MS: 615 (M + H)⁺.
- k) N-(p-Jodphenylsulfonyl)-3-(p-nitrophenyl)-D-alanin-(R)-1-amidino-3-piperidinylmethylester-p-toluolsulfonat (1:1), FAB-MS: 616 (M + H)⁺.
- l) N-(p-Jodphenylsulfonyl)-3-(p-nitrophenyl)-D-alanin-(S)-1-amidino-3-piperidinylmethylester-p-toluolsulfonat (1:1), FAB-MS: 616 (M + H)⁺.

Beispiel 18

Analog Beispiel 5 stellt man folgende Verbindungen her:

- a) (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]hexahydro- α -2-naphthylsulfonamido- γ -oxo-1H-azepin-1-butyramid-bisulfit(Epimere 1:1), FAB-MS: 543 (M + H)⁺.
- b) 1-[(R)-3-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethylcarbamoyl]-3-(2-naphthylsulfonamido)propionyl]-L-prolinmethylester (Epimere 1:1), FAB-MS: 573 (M + H)⁺.
- c) 1-[(R)-3-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethylcarbamoyl]-3-(2-naphthylsulfonamido)propionyl]-L-prolin (Epimere 1:1), FAB-MS: 559 (M + H)⁺.
- d) (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]-3,4-dihydro- α -(2-naphthylsulfonamido)- γ -oxo-2(1H)-isochinolinbutyramid (Epimere 1:1), FAB-MS: 577 (M + H)⁺.
- e) (RS)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]-2-(2-naphthylsulfonamido)-3-(o-nitrobenzoyl)propionamid-bisulfit, FAB-MS: 567 (M + H)⁺.
- f) (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]-3-(o-aminobenzoyl)-2-(naphthylsulfonamido)propionamid (Epimere 1:1), FAB-MS: 537 (M + H)⁺.
- g) (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]-3-anthraniloyl-2-(p-jodbenzolsulfonamido)propionamid-trifluoracetat (Epimere 1:1), FAB-MS: 613 (M + H)⁺.
- h) (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]-3-(o-formamidobenzoyl)- α -(2-naphthylsulfonamido)-propionamidacetat (Epimere 1:1), FAB-MS: 565 (M + H)⁺.

Beispiel 19

- a) Zu 164 ml 70%iger Natronlauge gibt man 199 g 2-Aminoäthylhydrogensulfat, erwärmt die Lösung auf 50 °C und tropft eine Lösung von (RS)-Benzyloxymethyloxiran in 280 ml Methanol zu. Nach 1 Stunde bei 50 °C gibt man weitere 280 ml 70%ige Natronlauge zu und rührt die Lösung über Nacht. Dann wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen und mit Toluol extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält nach Destillation 26,8 g rac-2-Benzyloxymethylmorpholin, MS: M⁺ -91 = 116 (Benzyl).
- b) Zu 26,8 g des Produkts von a) in 287 ml Dioxan gibt man eine Lösung von 31,0 g Di-t-butylidicarbonat in 287 ml Dioxan und rührt das Reaktionsgemisch über Nacht. Nach Eindampfen des Lösungsmittels

und Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel mit Essigester-Hexan erhält man 15 g t-Butyl-rac-2-benzyloxymethyl-4-morpholincarboxylat, MS: $M^+ - 56 = 251$ (Isobutylen).

c) Man hydriert eine Lösung von 15 g des Produkts von b) in 300 ml A thanol in Gegenwart von 1,5 g Pd/C bei Normalbedingungen und erhält nach Filtration und Eindampfen des Lösungsmittels quantitativ t-Butyl-rac-2-hydroxymethyl-4-morpholincarboxylat, MS: $M^+ = 217$.

d) Eine Lösung von 8,8 g des Produkts von c) in 44 ml Pyridin wird mit 9,4g p-Chlorbenzolsulfochlorid versetzt. Nach 5 Stunden Rühren wird das Reaktionsgemisch eingedampft, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit 10%iger Kupfersulfatlösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase, Eindampfen des Lösungsmittels und Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel mit Essigester-Hexan erhält man 14,7 g t-Butyl-rac-2-(p-chlorphenylsulfonyloxymethyl)-4-morpholincarboxylat, MS: 392 ($M + H$)⁺.

e) Einer Lösung von 14,7g des Produkts von d) in 91 ml DMF gibt man 7,3 g Natriumazid zu. Nach 24 Stunden Rühren bei 50 °C wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen und mit Aether extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält 8,1 g t-Butyl-rac-2-azidomethyl-4-morpholincarboxylat.

f) Man hydriert eine Lösung von 8,1 g des Produkts von e) in 92 ml Aethanol in Gegenwart von 0,8 g Platinoxid während 4 Stunden bei Normalbedingungen und isoliert 6,5 g t-Butyl-rac-2-aminomethyl-4-morpholincarboxylat, MS: ($M + H$)⁺ - 56 = 159 (Isobutylen).

g) Eine Lösung von 3,0 g N-(2-Naphthylsulfonyl)-D-tryptophan (Beispiel 9) in 35 ml DMF wird mit 1,2 ml 4-Aethylmorpholin und mit 3,4 g Benzotriazol-1-yloxy-tris-(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorophosphat versetzt. Dazu gibt man eine Lösung von 2,0 g des Produkts von f) in 2 ml DMF und rührt die Lösung über Nacht. Dann wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen, Eindampfen des Lösungsmittels und Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel mit Essigester erhält man 4,5 g t-Butyl-(RS)-2-N-(2-naphthylsulfonyl)-D-tryptophylaminomethyl-4-morpholincarboxylat, MS: ($M + H$)⁺ - 56 = 537 (Isobutylen).

h) Eine Lösung von 2 g des Produkts von g) in 20 ml Essigester wird mit 20 ml einer 4 molaren Lösung von HCl in Essigester versetzt. Nach Rühren dampft man die Lösung zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 20 ml DMF gelöst, mit 1,4 ml Triäthylamin und 0,5 g Formamidinsulfonsäure versetzt und 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Lösungsmittel verdampft, der Rückstand in 50 ml Essigester und 10 ml Methanol aufgenommen und diese Lösung mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase, Eindampfen des Lösungsmittels und Chromatographie des Rückstandes an einer RP-Säule (alkylsilyliertes Kieselgel) mit Wasser-Acetonitril erhält man 0,1 g (R)-N-[(RS)-4-Amidino-2-morpholinylmethyl]-α-(2-naphthylsulfonylamido)indol-3-propionamid-bisulfit, MS: 535 ($M + H$)⁺.

Beispiel 20

Analog Beispiel 19g) und h) erhält man aus t-Butyl-rac-2-hydroxymethyl-4-morpholincarboxylat (Beispiel 19c) und N-(2-Naphthylsulfonyl)-D-tryptophan N-(2-Naphthylsulfonyl)-D-tryptophan-(RS)-4-amidino-2-morpholinylmethylester-bisulfit, MS: 536 ($M + H$)⁺.

Beispiel 21

Analog Beispiel 19 erhält man

a) (R)-N-[(RS)-4-Amidino-2-morpholinylmethyl]-α-(2-naphthylsulfonyl)-p-nitrohydrocinnamid-bisulfit, MS: 541 ($M + H$)⁺

b) (R)-N-[(RS)-4-Amidino-2-morpholinylmethyl]-α-(2-naphthylsulfonylamido)-2-thienylpropionamid-bisulfit, MS: 502 ($M + H$)⁺

c) (R)-N-[(RS)-4-Amidino-2-morpholinylmethyl]-3-(o-aminobenzoyl)-2-(2-naphthylsulfonylamido)propionamid-bisulfit, MS: 539 ($M + H$)⁺.

Beispiel 22

a) Eine Lösung von 10 g (D)-Phenylalaninbenzylester-p-toluolsulfonat in 150 ml Methylenchlorid wird mit 8,2 ml Triäthylamin versetzt und auf 0 °C gekühlt. Man gibt 5,8 g 2-Naphthylsulfochlorid zu und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und in 200 ml Essigester aufgenommen, das ausgefallene Triäthylammoniumchloridsalz wird abgenutscht und die Mutterlauge mit Wasser gewaschen. Nach Eindampfen der organischen Phase und Auskristallisieren aus Hexan erhält man 9,7 g N-(2-Naphthylsulfonyl)-3-phenyl-D-alaninbenzylester, Smp. 107 °C.

- b) Eine Lösung von 3 g des Produkts von a) in 40 ml THF wird bei -80 °C mit 5 ml 1.6M Butyllithium in Hexan und dann mit 1,2 ml Bromessigsäure-t-butylester versetzt. Nach 2-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 200 ml Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen und die organische Phase eingedampft. Das Produkt wird über Kieselgel mit Hexan/Essigester (9:1) gereinigt. Man erhält 1,35 g N-(t-Butoxycarbonylmethyl)-N-(2-naphthylsulfonyl)-3-phenyl-D-alaninbenzylester, NMR (CDCl₃) 1,45 (s, 9H, t-Butyl).
- c) Eine Lösung von 1,35 g des Produkts von b) in 50 ml Aethanol wird in Gegenwart von 0,3 g Pd/C hydriert. Nach Eindampfen des Reaktionsgemisches und Azeotropieren mit Toluol erhält man 0,95 g N-(t-Butoxycarbonylmethyl)-N-(2-naphthylsulfonyl)-3-phenyl-D-alanin.
- d) Analog Beispiel 5 erhält man N-[(R)-α-[(S)-1-Amidino-3-piperidinyl]methylcarbamoyl]phenäthyl]-N-(2-naphthylsulfonyl)glycin, FAB-MS: 552 (M + H)⁺.

Beispiel 23

- a) Zu einer Lösung von 10,0 g N-Boc-L-Asparaginsäure-β-benzylester in 200 ml DMF gibt man 13,7 g Benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat und 16,9 ml Benzylamin und rührt das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur. Dann wird das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen, Eindampfen und Chromatographie an Kieselgel mit Essigester-Hexan (1:4) erhält man 5,4 g (S)-3-(1,1-Dimethyläthoxycarbonylamino)-4-benzylamino-4-oxobuttersäurebenzylester.
- b) Eine Lösung von 2,0 g des Produkts von a) in 10 ml Essigester wird mit 10 ml einer 4 molaren Lösung von HCl in Essigester versetzt. Nach 3 Stunden Rühren wird eingedampft und der Rückstand in 30 ml Dioxan suspendiert. Man gibt 5 ml 1N Natronlauge, 0,8 g Natriumbicarbonat, 20 ml Wasser und dann eine Lösung von 1,1 g 2-Naphthylsulfochlorid in 15 ml Dioxan zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird auf eine 5%ige Kaliumhydrogensulfat - 10%ige Kaliumsulfatlösung gegossen und mit Essigester extrahiert. Nach Trocknen und Eindampfen der organischen Phase wird der Rückstand aus Essigester-Hexan umkristallisiert. Man erhält 1,8 g (S)-2-Benzylcarbamoyl-N-(2-naphthylsulfonyl)-β-alaninbenzylester.
- c) Eine Lösung von 1,0 g des Produkts von b) in 20 ml Methanol wird mit 2 ml 1N Natronlauge versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man säuert an, extrahiert mit Essigester und kristallisiert den nach Eindampfen erhaltenen Rückstand aus Methanol-Methylenchlorid-Hexan. Man erhält 0,3 g (S)-2-Benzylcarbamoyl-N-(2-naphthylsulfonyl)-β-alanin.
- d) Analog Beispiel 5 erhält man (S)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]-3-benzylcarbamoyl-3-(2-naphthylsulfonamido)propionamid-trifluoracetat (Epimere 1:1), FAB-MS: 551 (M + H)⁺.

Beispiel 24

- Analog Beispiel 23 erhält man via (R)-2-Benzylcarbamoyl-N-(2-naphthylsulfonyl)-β-alanin (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]-3-benzylcarbamoyl-3-(2-naphthylsulfonamido)propionamid-hydrochlorid, FAB-MS: 551 (M + H)⁺.

Beispiel 25

- Analog Beispiel 23 erhält man mittels Hexamethylenimin an Stelle von Benzylamin das (S)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]hexahydro-β-(2-naphthylsulfonamido)-γ-oxo-1H-1-azepinbutyramid-trifluoracetat, FAB-MS: 543 (M + H)⁺.

Beispiel 26

- Analog Beispiel 6 erhält man das (R)-N-[(S)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2-(2-naphthylsulfonyl)-3-isochinolincarboxamidhydrochlorid, FAB-MS: 506 (M + H)⁺.

Beispiel 27

- Analog Beispiel 5 und 9 erhält man Methyl-o-[(R)-α-[(RS)-1-amidino-3-piperidinylmethylcarbamoyl]-p-nitrophenäthylsulfamoyl]benzoat, FAB-MS: 547 (M + H)⁺.

Beispiel 28

Analog Beispiel 5 und 9 erhält man das (R,S)-N-[[[(R,S)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]-5-bromo- α -2-naphthylsulfonamidoindol-3-propionamidsulfit. FAB-MS: 611 (M + H)⁺.

Beispiel 29

Analog Beispiel 6 und 9 stellt man folgende Verbindungen her:

a) (R)-N-[[[(R,S)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]-p-jodo- α -2-naphthylsulfonamido-hydrocinnamid-p-toluolsulfonat. FAB-MS: 620 (M + H)⁺.

b) (R)-N-[[[(S)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]- α -2-naphthylsulfonamido-p-nitrohydrocinnamid-p-toluolsulfonat. FAB-MS: 539 (M + H)⁺.

Beispiel 30

a) Eine auf 0° abgekühlte Lösung von 30,1 g (R)-4-Hydroxymethyl-2,2-dimethyl-3-oxazolidincarbonsäure-t-butylester in 400 ml Methylenchlorid wird mit 27,2 ml Triäthylamin versetzt. Nach Zugabe von 12,1 ml Methansulfochlorid bei 0° wird das Reaktionsgemisch während 1 Stunde gerührt. Die Salze werden abfiltriert, das Filtrat eingedampft und das Produkt in Hexan auskristallisiert. Man erhält 32,7 g (S)-2,2-Dimethyl-4-(methansulfonyloxymethyl)-3-oxazolidincarbonsäure-t-butylester, ¹H-NMR (CDCl₃): 1,48, s, 9H, t-Butyl; 3,04, s, 3H, Mesyl.

b) Eine Lösung von 29,1 g des Produkts von a) in 200 ml DMF wird mit 24,5 g Natriumazid versetzt. Die Suspension wird auf 50° erwärmt und während 24 Stunden gerührt. Die Salze werden dann abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Das Rohprodukt wird in 400 ml Essigester gelöst und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Man erhält 20,2 g (R)-2,2-Dimethyl-4-(azidomethyl)-3-oxazolidin-carbonsäure-t-butylester, IR (CHCl₃) 2140 cm⁻¹ (Azid-Bande).

c) Eine Lösung von 20,2 g des Produkts von b) in 400 ml Dioxan wird mit 4 g Platinoxid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur und normalem Druck hydriert. Nach Filtration und Eindampfen des Filtrats erhält man 17,9 g (R)-2,2-Dimethyl-4-(aminomethyl)-3-oxazolidincarbonsäure-t-butylester.

d) Eine Lösung des Produkts von c) in 300 ml Methylenchlorid wird bei 0° mit 19,9 ml Hünigbase (Äthyl-diisopropylamin) und 12,2 ml Benzylchloroformiat versetzt. Nach Rühren wird das Reaktionsgemisch eingedampft, das Rohprodukt in 400 ml Essigester gelöst und mit 100 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft und das Rohmaterial auf Kieselgel mit Essigester/Hexan 1/9 gereinigt. Man erhält 26,4 g (R)-2,2-Dimethyl-4-(carbobenzoxymethyl)-3-oxazolidin-carbonsäure-t-butylester.

e) Eine Lösung des Produkts von d) in 300 ml Methanol wird mit 36,2 ml 2N HCl versetzt. Nach 24 Stunden wird die Lösung eingedampft, in 400 ml Dioxan gelöst und mit 72,43 ml 1N NaOH versetzt. Nach Zugabe von 30,4 g Natriumbicarbonat wird die Suspension mit einer Lösung von 24,6 g 2-Naphthylsulfochlorid in 100 ml Dioxan versetzt. Die Suspension wird 15 Stunden gerührt, das Reaktionsgemisch dann abfiltriert, eingedampft, in Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die organische Phase wird eingedampft und das Rohprodukt auf Kieselgel mit Essigester/Hexan 3/7 gereinigt. Man erhält 25,85 g [(R)-3-Hydroxy-2-(2-naphthylsulfonamido)propyl]carbamidsäurebenzylester, MS: 415 (M + H)⁺, 371 (-CO₂), 347, 325, 281, 269, 225, 191, 135.

f) Eine Lösung von 5 g des Produkts von e) in 100 ml Äthanol wird nach Zugabe von 1 g 10% Pd/C bei Raumtemperatur, unter normalem Druck während 24 Stunden hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Nach Eindampfen erhält man 2,8 g N-[(R)-2-Amino-1-hydroxymethyl]-äthyl-2-naphthylsulfonamid. MS: 281 (M + H)⁺ 251, 250, 221, 191, 128, 127, 60.

g) Eine Lösung von 1,3 g des Produkts von f) in 50 ml DMF wird mit 0,83 g Phenylglyoxalsäure und 0,9 ml Hünigbase versetzt. Nach Zugabe von 2,0 g Bentrizol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat wird das Reaktionsgemisch während 5 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird eingedampft und das Rohprodukt auf Kieselgel mit Hexan/Essigester 1/1 gereinigt. Man erhält 1,4 g N-[(R)-3-Hydroxy-2-(2-naphthylsulfonamido)propyl]-2-phenylglyoxylsäureamid.

h) Eine Lösung von 0,42 g des Produkts von g) in 30 ml Aceton wird bei 0° mit 3,5 ml Jones-Reagenz (2,67 mg CrO₃ in Schwefelsäure) versetzt. Das Gemisch wird 1 Stunde gerührt, auf Eiswasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Man erhält 0,44 g (R)-2-(2-Naphthylsulfonamido)-3-(2-phenylglyoxylamido)propionsäure, FAB-MS: 427 (M + 1)⁺.

i) Analog Beispiel 5 erhält man aus dem Produkt von h) das (R)-N-[[[(S)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]-2-naphthylsulfonamido-3-(2-phenylglyoxylamido)propionamid-p-toluolsulfonat. FAB-MS: 565 (M + H)⁺.

Beispiel 31

Analog Beispiel 5 und 9 erhält man

- 5 a) via N-[(6-Benzoyloxy-2-naphthyl)sulfonyl]-D-tryptophan, FAB-MS: 394 (M + H)⁺,
 das (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidiny]methyl]-α-(6-benzoyloxy-2-naphthylsulfonamido)indol-3-propionamid-hydrochlorid, FAB-MS: 639 (M⁺),
 b) via N-(1-Naphthylsulfonyl)-D-tryptophan, FAB-MS: 394 (M + H)⁺,
 das (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidiny]methyl]-α-(1-naphthylsulfonamido)indol-3-propionamid-hydrochlorid, FAB-MS: 533 (M + H)⁺,
 10 c) via N-(2-Naphthylsulfonyl)-3-(m-nitrophenyl)-DL-alanin, MS: 400 (M⁺),
 das (RS)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidiny]methyl]-α-[2-naphthylsulfonamido]-m-nitrohydrocinnamid-hydrochlorid, FAB-MS: 539 (M + H)⁺.

Beispiel 32

- 15 a) Zu einer Lösung von 0,71 g D-Tryptophan in 4,8 ml Wasser und 2,13 ml 1N NaOH werden 0,36 g Natriumhydrogencarbonat und eine Lösung von 0,50 g Methyl-p-(chlorsulfonyl)benzoat in 10 ml Äther zugegeben. Die entstandene Suspension wird 22 Stunden gerührt. Das Natriumsalz des N-[[p-(Methoxycarbonyl)phenyl]sulfonyl]-D-tryptophans wird abgesaugt und mit Wasser nachgespült (0,52 g), MS: 400 (M-Na)⁻. Aus der Mutterlauge werden nach Ansäuern mit Zitronensäure 0,38 g Produkt als freie Säure isoliert.
 20 b) Analog Beispiel 5 und 11 erhält man aus der Säure von a) das Methyl-p-[(R)-1-[[[(RS)-1 Amidino-3-piperidiny]methyl]carbamoyl]-2-indol-3-yläthyl]sulfamoyl]benzoat-hydrochlorid, FAB-MS: 541 (M + H)⁺.

Beispiel 33

Analog Beispiel 31 erhält man das (RS)-N-[(S)-1-Amidino-3-piperidiny]methyl]-α-2-naphthylsulfonamido-m-nitrohydrocinnamid-hydrochlorid, FAB-MS: 539 (M + H)⁺.

Beispiel 34

- Eine Lösung von 0,15 g (RS)-N-[(S)-1-Amidino-3-piperidiny]methyl]-α-2-naphthylsulfonamido-m-nitrohydrocinnamid-hydrochlorid (Beispiel 33) in 50 ml Äthanol wird mit 0,12 g 10% Pd/C versetzt und bei Raumtemperatur unter Normaldruck hydriert. Die Reaktionslösung wird filtriert, abgedampft, der Rückstand
 35 in Methanol gelöst und mit Äther versetzt. Das ausgeschiedene (RS)-N-[(S)-1-Amidino-3-piperidiny]methyl]-m-amino-α-2-naphthylsulfonamido-hydrocinnamid-hydrochlorid wird abgesaugt und mit Äther nachgewaschen; Ausbeute 0,12 g, FAB-MS: 509 (M + H)⁺.

Beispiel 35

- 40 a) Eine Lösung von 50 g N-(2-Naphthylsulfonyl)-3-p-nitrophenyl-D-alanin (Beispiel 9b) in 100 ml DMF mit 45 ml Raney-Nickel versetzt und bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Die Reaktionslösung wird filtriert, dann konzentriert und in Wasser gegossen. Ausgeschiedenes 3-(p-Aminophenyl)-N-(2-naphthylsulfonyl)-D-alanin wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 37,6 g,
 45 Smp. 211-212°. MS: 370 (M⁺).
 b) Eine Suspension von 1,0 g des Produkts von a) in 15 ml Methylenchlorid wird mit 1,13 ml Triäthylamin versetzt. Die entstandene Lösung wird im Eisbad abgekühlt und mit einer Lösung von 0,3 ml Oxalsäurechloridmonoäthylester in 5 ml Methylenchlorid zugegeben. Nach weiteren 30 Minuten im Eisbad wird die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt,
 50 der Rückstand in Wasser gelöst, mit 10%iger Zitronensäure angesäuert und das ausgeschiedene Produkt abgenutscht. Dies wird in Essigester gelöst, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Abdampfen resultieren 0,92 g Oxalsäureesteramid, welches analog Beispiel 5 0,87 g Äthyl-4'-[(R)-2-[[[(RS)-1-amidino-3-piperidiny]methyl]carbamoyl]-2-[(2-naphthylsulfonamido)äthyl]oxanilat-hydrochlorid ergibt. FAB-MS: 609 (M + H)⁺.

55

Beispiel 36

Analog Beispiel 35 werden folgende Verbindungen hergestellt:

- a) Methyl-4'-[(R)-[[[(RS)-1-amino-3-piperidiny]methyl]carbamoyl]-2-[(2-naphthylsulfonamido)äthyl]-succinanilat-hydrochlorid. FAB-MS: 623 (M + H)⁺,
- b) Methyl-3'-[(RS)-2-[[[(RS)-1-amidino-3-piperidiny]methyl]carbamoyl]-2-(2-naphthylsulfonamido)äthyl]-succinanilat-hydrochlorid. FAB-MS: 623 (M + H)⁺,
- c) Benzyl-4'-[(R)-2-[[[(RS)-1-amidino-3-piperidiny]methyl]carbamoyl]-2-[(2-naphthylsulfonamido)äthyl]-succinanilat-hydrochlorid. FAB-MS: 699 (M + H)⁺,
- d) Methyl-4'-[(R)-2-[[[(RS)-1-amidino-3-piperidiny]methyl]carbamoyl]-2-[(p-jodobenzolsulfonamido)äthyl]-succinanilat-hydrochlorid. FAB-MS: 699 (M + H)⁺,
- e) Aethyl-4'-[(R)-2-[[[(RS)-1-amidino-3-piperidiny]methyl]carbamoyl]-2-(2-naphthylsulfonamido)äthyl]-carbanilat-hydrochlorid. FAB-MS: 581 (M + H)⁺.

15 Beispiel 37

Analog Beispiel 35) erhält man das N-(2-Naphthylsulfonyl)-3-[p-(2-phenylglyoxylamido)phenyl]-D-alanin, MS: 502 (M⁺), welches analog zu Beispiel 6e)-g) zu (R)-N-[[[(S)-1-Amidino-3-piperidiny]methyl]-α-(2-naphthylsulfonyl)-p-(2-phenylglyoxylamido)hydrocinnamid-hydrochlorid umgesetzt wird. FAB-MS: 641 (M + H)⁺.

20

Beispiel 38

- Analog Beispiel 35 und 42 erhält man via Methyl-p-[p-[(R)-2-[[[(RS)-1-amidino-3-piperidiny]methyl]carbamoyl]-2-(2-naphthylsulfonamido)äthyl]benzolamido]benzoat-hydrochlorid, FAB-MS: 671 (M + H)⁺, das p-[p-[(R)-2-[[[(RS)-1-Amidino-3-piperidiny]methyl]carbamoyl]-2-(2-naphthylsulfonamido)äthyl]benzolamido]benzoesäure-hydrochlorid. FAB-MS: 657 (M + H)⁺.

25

Beispiel 39

- Analog Beispiel 35 erhält man das (R)-N-[[[(RS)-1-Amidino-3-piperidiny]methyl]-p-[2-(2-methoxyäthoxy)-acetamido]-α-2-naphthylsulfonamidohydrocinnamid-hydrochlorid. FAB-MS: 625 (M + H)⁺.

30

Beispiel 40

- Analog Beispiel 35 erhält man das 4'-[(R)-2-[[[(S)-1-Amidino-3-piperidiny]methyl]carbamoyl]-2-(2-naphthylsulfonamido)äthyl]oxanilsäure-hydrochlorid. FAB-MS: 581 (M + H)⁺.

35

Beispiel 41

- Eine Lösung von 0,7 g 3-(p-Aminophenyl)-N-(2-naphthylsulfonyl)-D-alanin (Beispiel 35a) in 5 ml Pyridin wird mit 1 ml Essigsäureanhydrid versetzt und 20 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach Zugabe von Wasser und konz. HCl (Eiskühlung) wird das ausgeschiedene Produkt abgesaugt, in Essigester gelöst, mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Das Produkt wird in 20 ml methanolischer 1N NaOH gelöst und stehen gelassen. Die Lösung wird abgedampft, der Rückstand in Wasser gelöst, mit konz. HCl angesäuert, das ausgefallene Produkt abgesaugt, in Essigester gelöst und mit Wasser gewaschen. Der Rückstand wird nach Abdampfen analog Beispiel 5 umgesetzt und ergibt 146 mg (R)-p-Acetamido-N-[[[(RS)-1-amidino-3-piperidiny]methyl]-α-(2-naphthylsulfonamido)hydrocinnamid-hydrochlorid. FAB-MS: 551 (M + H)⁺.

40

45

50 Beispiel 42

- Eine Suspension von 150 mg Aethyl-4'-[(R)-2-[[[(RS)-1-amidino-3-piperidiny]methyl]carbamoyl]-2-(2-naphthylsulfonamido)äthyl]oxanilat-hydrochlorid (Beispiel 35) in 10 ml äthanolischer 0,1N NaOH-Lösung wird bei Raumtemperatur unter Rühren gelöst. Die Reaktionslösung wird mit einer äthanolischen 2,78N HCl angesäuert, das ausgeschiedene NaCl abgesaugt und das Filtrat mit Äther versetzt. Das ausgeschiedene Hydrochlorid wird abdekantiert und mit Äther aufgerührt. Das Produkt wird abgesaugt. Ausbeute 60 mg 4'-[(R)-2-[[[(RS)-1-amidino-3-piperidiny]methyl]carbamoyl]-2-(2-naphthylsulfonamido)äthyl]oxanilsäure-hydrochlorid. FAB-MS: 581 (M + H)⁺.

55

Beispiel 43

Ein Lösung von 0,5 g Benzyl-4'-[(R)-2-[[[(RS)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]carbamoyl]-2-(2-naphthylsulfonamido)äthyl]succinanilat-hydrochlorid (Beispiel 36c) in 20 ml Aethanol wird mit 0,5 g 10% Pd/C versetzt und hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat konzentriert und mit Aether versetzt. Das ausgeschiedene Produkt wird abdekantiert, mit Aether aufgerührt und schliesslich abgenutscht. Ausbeute: 0,35 g 4'-[(R)-2-[[[(RS)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]carbamoyl]-2-(2-naphthylsulfonamido)äthyl]-succinanilidsäure-hydrochlorid. FAB-MS: 609 (M + H)⁺.

10 Beispiel 44

Eine Lösung von 0,5 g 3-(p-Aminophenyl)-N-(2-naphthylsulfonyl)-D-alanin (Beispiel 35a) in 1,35 ml 1N NaOH und 7 ml Wasser wird mit 6 ml Dioxan und 0,34 g Natriumhydrogencarbonat versetzt. Unter Rühren werden 0,26 g Tosylchlorid zugegeben. Nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung konzentriert, mit Wasser verdünnt und mit Aether extrahiert. Die wässrige Phase wird unter Eiskühlung mit 6 ml 2N HCl versetzt und das ausgeschiedene Produkt abgenutscht. Letzteres wird ohne Reinigung analog Beispiel 5 in 0,39 g (R)-N-[[[(RS)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]-α-2-naphthylsulfonamido-p-(p-toluolsulfonamido)hydrocinnamid-hydrochlorid übergeführt. FAB-MS: 663 (M + H)⁺.

20 Beispiel 45

Analog Beispiel 44 erhält man das (R)-N-[[[(S)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]-p-(p-jodobenzolsulfonamido)-α-(2-naphthylsulfonamido)hydrocinnamid-hydrochlorid. FAB-MS: 775 (M + H)⁺.

25 Beispiel 46

Analog Beispiel 44 erhält man via Methyl-p-[[p-[(R)-2-[[[(RS)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]carbamoyl]-2-(2-naphthylsulfonamido)äthyl]phenyl]sulfamoyl]benzoat-hydrochlorid. FAB-MS: 707 (M + H)⁺, das p-[[p-[(R)-2-[[[(RS)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]carbamoyl]-2-(2-naphthylsulfonamido)äthyl]phenyl]sulfamoyl]-benzoesäure-hydrochlorid FAB-MS: 693 (M + H)⁺.

Beispiel 47

Einer Suspension von 0,37 g 3-(p-Aminophenyl)-N-(2-naphthylsulfonyl)-D-alanin (Beispiel 35a) in 20 ml Dioxan werden 0,45 ml einer 50%igen Lösung von Aethylglyoxylat in Toluol zugegeben. Die entstandene Lösung wird mit 0,3 g 10% Pd/C versetzt und 6 Stunden bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat abgedampft und der Rückstand wie in Beispiel 5 umgesetzt. Ausbeute: 89 mg N-[p-[(R)-2-[[[(RS)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]carbamoyl]-2-(2-naphthylsulfonamido)-äthyl]phenyl]glycinäthylester-hydrochlorid. FAB-MS: 595 (M + H)⁺.

40

Beispiel 48

Analog Beispiel 26 erhält man das (R)-N-[[[(RS)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2-(2-naphthylsulfonyl)-3-isochinolincarboxamid-hydrochlorid (Epimere 1:1),

45

$$[\alpha]_{589}^{25} = +76,8^{\circ}$$

(MeOH, c = 0,5%), FAB-MS: 506 (M + H)⁺.

50

Beispiel 49

Analog Beispiel 5 erhält man das (RS)-N-[[[(RS)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]-3-(o-aminobenzoyl)-2-(2-naphthylsulfonamido)propionamid-hemisulfit. FAB-MS: 537 (M + H)⁺.

55

Beispiel 50

Analog Beispiel 23 stellt man folgende Verbindungen her:

- a) (S)-N-[[[(RS)-1-Amidino-3-piperidiny]methyl]- β -2-naphthylsulfonamido- γ -oxo-4-morpholinbutyramid-trifluoracetat. FAB-MS: 531 (M + H)⁺.
- b) (R)-N-[[[(RS)-1-Amidino-3-piperidiny]methyl]hexahydro- β -2-naphthylsulfonamido- γ -oxo-1H-azepinbutyramid-trifluoracetat. FAB-MS: 543 (M + H)⁺.
- c) (S)-N-[[[(RS)-1-Amidino-3-piperidiny]methyl]hexahydro- β -2-naphthylsulfonamido- γ -oxo-1(2H)-azocinbutyramid-hydrochlorid. FAB-MS: 557 (M + H)⁺.

Beispiel 51

- a) 5 g Diphenylsulfon-3-sulfonsäure-kaliumsalz werden in 50 ml Thionylchlorid über Nacht unter Rückfluss gekocht. Das ausgefallene Material wird abfiltriert und man erhält nach Trocknen 3,2 g Diphenylsulfon-3-sulfonsäurechlorid.
- b) Zu einer Lösung von 1,52 g p-Nitro-D-phenylalanin in 37 ml Dioxan werden 6,7 ml 1N Natronlauge und 2,82 g Natriumbicarbonat gegeben. Dazu gibt man eine Lösung des Produkts von a) in 119 ml Dioxan und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Man erhält so 1,75 g 3-(p-Nitrophenyl)-N-[[[(m-phenylsulfonyl)phenyl]sulfonyl]-D-alanin.
- c) Aus obiger Säure erhält man analog Beispiel 6 e)-g) (R)-N-[(S)-1-Amidino-3-piperidiny]methyl]-p-nitro- α -[m-(phenylsulfonyl)benzolsulfonamido]hydrocinnamid-hemisulfit, FAB-MA: 629 (M + H)⁺.

Beispiel 52

- a) 2,3 g p-Nitro-D-phenylalanin werden in 25 ml Dioxan suspendiert und mit 10 ml 1N Natronlauge und 1,7 g Natriumbicarbonat versetzt. Dazu tropft man eine Lösung von 2,6 g 2-Chlorsulfonylbenzoesäuremethylester in 22 ml Dioxan und rührt während 9 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird auf eiskalte 2N Salzsäure gegossen und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält 3,2 g N-[[o-(Methoxycarbonyl)phenyl]sulfonyl]-3-(p-nitrophenyl)-D-alanin.
- b) Das aus a) erhaltene Material wird in 30 ml DMF gelöst, mit 5,3 ml Hexamethylenimin versetzt und 5 Stunden bei 80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, der Rückstand in Essigester aufgenommen und einmal gegen 2N Salzsäure und zweimal gegen Wasser geschüttelt. Nach Trocknen der organischen Phase, Eindampfen und Chromatographie des Rückstands an Kieselgel erhält man 0,9 g N-[[o-[(Hexahydro-1H-azepin-1-yl)carbonyl]phenyl]sulfonyl]-3-(p-nitrophenyl)-D-alanin.
- c) Analog Beispiel 5 erhält man aus unter b) erhaltenem Material (R)-N-[[[(RS)-1-Amidino-3-piperidiny]methyl]- α -[o-[(hexahydro-1H-azepin-1-yl)carbonyl]benzolsulfonamido]-p-nitrohydrocinnamid-hydrochlorid. FAB-MS: 614 (M + H)⁺.

Beispiel 53

Analog Beispiel 52 stellt man folgende Verbindungen her:

- a) (R)-N-[[[(RS)-1-Amidino-3-piperidiny]methyl]- α -(p-t-butylbenzolsulfonamido)-p-nitrohydrocinnamidacetat. FAB-MS: 545 (M + H)⁺.
- b) (R)-N-[[[(RS)-1-Amidino-3-piperidiny]methyl]p-nitro- α -(benzo[b]thiophensulfonamido)hydrocinnamid-hydrochlorid. FAB-MS: 545 (M + H)⁺.

Beispiel 54

Analog Beispiel 19a) und 23 erhält man das (β S,2RS)-N-[[[(RS)-1-Amidino-3-piperidiny]methyl]-2-benzyloxymethyl- β -2-naphthylsulfonamido- γ -oxo-4-morpholinbutyramid-acetat. FAB-MS: 651 (M + H)⁺.

Beispiel 55

Eine Lösung des Produkts von Beispiel 54 in Aethanol/1N Salzsäure wird in Gegenwart von 10% Pd/C während 30 Stunden unter Normalbedingungen hydriert. Man erhält (β S,2RS)-N-[[[(RS)-1-Amidino-3-piperidiny]methyl]-2-hydroxymethyl- β -2-naphthylsulfonamido- γ -oxo-4-morpholinbutyramid-hydrochlorid. FAB-MS:

561 (M + H)⁺.

Beispiel 56

- 5 A)a) Eine Lösung von 23,3 g rac-2-(Aminomethyl)-4-benzylmorpholin in 250 ml Dioxan wird mit 27,1 g Di-t-butylidicarbonat in 250 ml Dioxan versetzt und 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand mit Methylenchlorid-Essigester 3:1 an Kieselgel chromatographiert. Das Produkt wird aus Methylenchlorid-Hexan umkristallisiert und man erhält 25,6 g t-Butyl-rac-[(4-benzyl-2-morpholinyl)methyl]carbamat.
- 10 A)b) Eine Lösung des Produkts von a) in 500 ml Essigester und 50 ml Essigsäure wird mit 2,6 g Pd/C versetzt und während 5 Stunden bei Raumtemperatur unter Normalbedingungen hydriert. Nach Filtration und Eindampfen wird der Rückstand in 230 ml DMF gelöst, mit 46 ml Triäthylamin und 10,8 g Formamidinsulfonsäure versetzt und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch eingedampft und der Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Nach
- 15 Trocknen der organischen Phase und Eindampfen erhält man das t-Butyl-rac-[(4-amidino-2-morpholinyl)methyl]carbamat-hemisulfit.
- A)c) 6,5 g des unter b) erhaltenen Materials werden in 50 ml Methylenchlorid suspendiert und bei 0° mit 20 ml TFA versetzt. Nach 7 Stunden bei 0° wird das Reaktionsgemisch eingedampft und mit Äthylenchlorid und Toluol azeotropiert. Man isoliert rac-2-(Aminomethyl)-4-morpholincarboxamidintrifluoracetat.
- 20 B) Eine Lösung von 0,8 g analog Beispiel 23 a)-c) erhaltener (S)-β-2-Naphthylsulfonamido-γ-oxo-4-morpholinbuttersäure in 16 ml DME werden mit 0,76 ml 4-Äthylmorpholin, 0,89 g Benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat und 1,16 g des unter A)c) erhaltenen Materials versetzt und während 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch mit 1N Salzsäure versetzt und eingedampft. Nach Chromatographie an einer RP-18 Säule mit Wasser-Acetonitril erhält man 0,5 g (S)-N-[[[(RS)-4-Amidino-2-morpholinyl]methyl]-β-2-naphthylsulfonamido-γ-oxo-morpholinbutyramid-hydrochlorid FAB-MS: 533 (M + H)⁺.
- 25

Beispiel 57

- 30 Analog Beispiel 56 erhält man:
- a) (S)-N-4-[[[(RS)-4-Amidino-2-morpholinyl]methyl]-β-2-naphthylsulfonamido-hexahydro-γ-oxo-1H-azepin-1-butyramid-hydrochlorid FAB-MS: 545 (M + H)⁺.
- b) (S)-N-4-[[[(RS)-4-Amidino-2-morpholinyl]methyl]hexahydro-β-2-naphthylsulfonamido-γ-oxo-1(2H)-azocin-1-butyramid-hydrochlorid. FAB-MS: 559 (M + H)⁺.
- 35

Beispiel 58

- Analog Beispiel 8 erhält man das (R)-N-[[[(RS)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]-α-(2-naphthylsulfonamido)-2-oxo-3-benzoxazolinpropionamid-triacetat. FAB-MS: 551 (M + H)⁺.
- 40

Beispiel 59

- Analog Beispiel 8 und 56 stellt man folgende Verbindungen her:
- 45 a) (R)-N-[[[(RS)-4-Amidino-2-morpholinyl]methyl]-α-2-naphthylsulfonamido-2,3-dioxo-1-indolinpropionamid-hydrochlorid. FAB-MS: 565 (M + H)⁺.
- b) (R)-N-[[[(RS)-4-Amidino-2-morpholinyl]methyl]-α-2-naphthylsulfonamido-2-oxo-3-benzoxazolinpropionamid-hydrochlorid. FAB-MS: 553 (M + H)⁺.

Beispiel 60

- 50 A)a) Zu einer Lösung von 10,0 g (S)-3-Aminomethyl-1-piperidincarbonsäure-t-butylester (Beispiel 6d) in 400 ml Hexan und 100 ml Wasser gibt man 3,7 g Tetrabutylammoniumhydrogensulfat und 100 ml 1N Natronlauge. Zu dieser Mischung tropft man 9,3 ml Benzylchloroformiat und rührt während 3 Stunden bei Raumtemperatur. Anschliessend wird die organische Phase abgetrennt, mit Wasser, 10%iger Zitronensäure, Wasser und gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält t-Butyl-(S)-3-[(1-(benzyloxy)formamido)methyl]-1-piperidincarboxylat.
- 55

A)b) 11,3 g des unter a) erhaltenen Materials werden in 120 ml Essigester gelöst, bei 4° mit 120 ml einer 4 molaren Lösung von Salzsäure in Essigester versetzt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird die Reaktionslösung eingeeengt, der Rückstand in 265 ml DMF gelöst, mit 18 ml Triäthylamin und 4,3 g Formamidinsulfonsäure versetzt und 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.
 5 Das Lösungsmittel wird eingedampft, der Rückstand mit 1N Salzsäure versetzt, wiederum eingeeengt und mit Wasser-Acetonitril an einer RP-18 Säule chromatographiert. Man isoliert so 5,4 g Benzyl-[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]methyl]carbammat-hydrochlorid.

A)c) 6,6 g des unter b) erhaltenen Materials werden in 165 ml Äthanol und 165 ml 1N Salzsäure gelöst, mit 1 g Pd/C versetzt und während 2 Stunden unter Normalbedingungen hydriert. Nach Filtration, Eindampfen und Azeotropieren mit Äthanol erhält man 4,5 g (S)-1-Amidino-3-(aminomethyl)piperidin-
 10 dihydrochlorid, Smp. 252-254°C, FAB-MS: 156 (M⁺), [α]_D -16,9° (c = 1,0, Wasser).

B) Eine Lösung von 1,9 g N-(2-Naphthylsulfonyl)-3-(2,3-dioxo-1-indoliny)-D-alanin in 30 ml DMF wird mit 2,3 ml 4-Äthylmorpholin, 2,0 g Benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorphosphat und 1,0 g des unter A)c) erhaltenen Materials versetzt und während 20 Stunden bei Raumtemperatur
 15 gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt, mit 1N Salzsäure versetzt, nochmals eingedampft und der Rückstand mit Essigester-Aceton-Eisessig-Wasser 16:2:1:1 an Kieselgel chromatographiert. Man isoliert 0,8 g (R)-N-[(S)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]-α-(2-naphthylsulfonamido)-2,3-dioxo-1-indolinpropionamid-acetat. FAB-MS: 563 (M + H)⁺.

20 Beispiel 61

Analog Beispiel 8 und 60 erhält man folgende Verbindungen:

a) (R)-N-[(S)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]-α-2-naphthylsulfonamido-2-oxo-3-benzoxazolidinpropionamid-hydrochlorid. FAB-MS: 551 (M + H)⁺,
 25 b) (R)-N-[(S)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]-5-brom-α-2-naphthylsulfonamido-2,3-dioxo-1-indolinpropionamid-tetraacetat. FAB-MS: 643 (M + H)⁺,

c) (R)-N-[(S)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]-5-methyl-α-2-naphthylsulfonamido-2,3-dioxo-1-indolinpropionamid-acetat. FAB-MS: 577 (M + H)⁺,
 d) (R)-N-[(S)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]-α-[(p-jodphenyl)sulfonyl]-2,3-dioxo-1-indolinpropionamid-hydrochlorid. FAB-MS: 639 (M + H)⁺,
 30 e) (R)-N-[(S)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]-α-(o-nitrobenzolsulfonamido)-2,3-dioxo-1-indolinpropionamid-hydrochlorid. FAB-MS: 558 (M + H)⁺.

Beispiel 62

a) Einer Lösung von 15 g N-α-Z-L-2,3-Diaminopropionsäure in 189 ml 1N Natronlauge wird unter Rühren eine Lösung von 21,4 g 2-Naphthylsulfochlorid in 200 ml Äther zugetropft. Man lässt weitere 6 Stunden
 35 rühren. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch auf eiskalte 2N Salzsäure gegossen und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Chromatographie des Rückstands mit Methylenchlorid-Methanol-Essigsäure 94:5:1 an Kieselgel isoliert man 17,9 g N-[(Benzyloxy)carbonyl]-3-(2-naphthylsulfonamido)-1-alanin.
 40 b) Aus unter a) erhaltenem Material wird analog Beispiel 5 Benzyl-[(S)-1-[(RS)-1-amidino-3-piperidinyl]methyl]carbamoyl-2-(2-naphthylsulfonamido)äthyl]carbammat hergestellt, FAB-MS: 567 (M + H)⁺.

45 Beispiel 63

a) Eine Lösung von 1,1 g des Produkts von Beispiel 62b) in 22 ml 1N Salzsäure und 11 ml Äthanol wird mit 0,2 g Pd/C versetzt und während 5 Stunden unter Normalbedingungen hydriert. Nach Filtration und Eindampfen erhält man 0,96 g (S)-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]-2-amino-3-(2-naphthylsulfonamido)propionamid-dihydrochlorid, FAB-MS: 433 (M + H)⁺.
 50 b) Eine Lösung von 0,95 g des unter a) erhaltenen Materials in 20 ml DMF wird mit 0,24 ml 4-Äthylmorpholin und 0,3 g Phthalsäureanhydrid versetzt und während 6 Stunden bei 50° gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und mit Wasser-Acetonitril über in RP-18 Säule chromatographiert. Man erhält 0,3 g o-[(S)-1-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]carbamoyl]-2-(2-naphthylsulfonamido)äthyl]carbamoyl]-benzoesäure, FAB-MS: 581 (M + H)⁺.
 55

Beispiel 64

Eine Lösung von 1,4 g des Produkts von Beispiel 63a) in 28 ml DMF wird mit 1,05 ml 4-Aethylmorpholin, 1,23 g Benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat und 0,95 g o-(Benzyloxy)benzoesäure versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und der Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die organischen Phasen werden getrocknet, eingedampft und der Rückstand mit Essigester-Aceton-Eisessig-Wasser 16:2:1:1 an Kieselgel chromatographiert. Man isoliert 0,2 g (S)-2-N-[o-(Benzyloxy)benzamido]-3-(2-naphthylsulfonamido)-N-[(RS)-1-amidino-3-piperidinyl]methyl]propionamid-acetat. FAB-MS: 643 (M + H)⁺.

Beispiel 65

a) Analog Beispiel 64 erhält man mittels t-Butyl-(R)-2-piperidincarbonsäure an Stelle von o-(Benzyloxy)benzoesäure: t-Butyl-(R)-2-[(S)-1-[(RS)-1-amidino-3-piperidinyl]methyl]carbamoyl]-2-(2-naphthylsulfonamido)äthyl]carbamoyl]-1-piperidincarboxylat-trifluoracetat, FAB-MS: 644 (M + H)⁺.

b) Eine Lösung von 300 mg des Produkts von a) in 5 ml Essigester wird mit 5 ml einer 4 molaren Salzsäurelösung in Essigester versetzt. Nach 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Suspension eingedampft und man isoliert (R)-N-(S)-1-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]carbamoyl]-2-(2-naphthylsulfonamido)-2-piperidincarboxamid-dihydrochlorid, FAB-MS: 544 (M + H)⁺.

Beispiel 66

Eine Lösung von 120 mg des Produkts von Beispiel 64 in 12 ml Essigsäure wird mit 50 mg Pd/C versetzt und während 6 Stunden unter Normalbedingungen hydriert. Nach Filtration und Eindampfen erhält man 80 mg (S)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]-2-(2-hydroxybenzamido)-3-(2-naphthylsulfonamido)-propionamid-acetat. FAB-MS: 553 (M + H)⁺.

Beispiel 67

a) Das nach Beispiel 62a) erhaltene Material wird analog Beispiel 6a)-e) umgesetzt. Man erhält t-Butyl-(S)-3-[[[N-[(benzyloxy)carbonyl]-3-(2-naphthylsulfonamido)-1-alanyl]amino]methyl]-1-piperidincarboxylat, FAB-MS: 525 (M + H)⁺Boc.

b) Eine Lösung von 3,0 g des nach a) erhaltenen Materials in 80 ml Essigester-Essigsäure (1:1) wird mit 0,8 g Pd/C versetzt und 48 Stunden unter Normalbedingungen hydriert. Nach Filtration und Eindampfen löst man den Rückstand in 25 ml DMF, gibt 1,6 ml 4-Aethylmorpholin und 0,81 g Isatosaureanhydrid zu und rührt während 16 Stunden bei 80°. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand mit Methylenchlorid-Essigester 3:1 an Kieselgel chromatographiert. Man isoliert 1,3 g t-Butyl-(S)-3-[[[N-anthraniloyl-3-(2-naphthylsulfonyl)-L-alanyl]amino]methyl]-1-piperidincarboxylat, FAB-MS: 610 (M + H)⁺.

c) Aus nach b) isoliertem Material erhält man analog Beispiel 6f)-g) N-[(S)-1-[(S)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]carbamoyl]-2-(2-naphthylsulfonamido)äthyl]-o-aminobenzamid-hemisulfat. FAB-MS: 552 (M + H)⁺.

Beispiel 68

Analog Beispiel 23a)-c) und Beispiel 60B) erhält man mit Aethyl-rac-trans-4-methyl-2-piperidincarboxylat anstelle von Benzylamin das Aethyl-(2RS,4R)-1-[(S)-3-[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]methyl]carbamoyl]-2-(2-naphthylsulfonamido)propionyl]-4-methyl-2-piperidincarboxylat-acetat (Epimere 1:1), FAB-MS: 615 (M + H)⁺.

Beispiel 69

Durch Behandeln des Produkts von Beispiel 68 mit methanolischer Natronlauge erhält man die (2RS,4R)-1-[N⁴-[(S)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]-N²-(2-naphthylsulfonyl)-L-asparaginy]-4-methyl-2-piperidincarbonsäure (Epimere 1:1), FAB-MS: 587 (M + H)⁺.

Beispiel 70

- a) Einer auf 10 °C abgekühlten Lösung von 5 g D-Asparaginsäure- β -benzylester und 5,07 g β -Naphthylsulfonylchlorid in 80 ml Dioxan werden bei 10 °C 22,4 ml 2N NaOH zugetropft. Das Reaktionsgemisch rührt man anschliessend 2 Stunden bei Raumtemperatur und versetzt es anschliessend mit 25 ml 1N Salzsäure. Nach Abdampfen des Dioxans nimmt man den Rückstand in Essigester auf und wäscht mit Wasser. Nach Trocknen und Eindampfen der Essigesterphase erhält man 9,1 g 4-Benzyl-1-hydrogen-N-(2-naphthylsulfonyl)-D-aspartat. Rf = 0,53 (Essigester/Eisessig 0,97:0,03).
- b) Dem Produkt von a) in 100 ml DMF gibt man unter Rühren nacheinander 3,72 ml Hünigbase, 9,67 g Benzotriazol-1-yl-oxy-tris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat und 4,68 g (S)-3-Aminomethyl-1-piperidincarbonsäure-t-butylester zu. Das Reaktionsgemisch rührt man 4 Stunden, nimmt es anschliessend in Aether auf und wäscht die Aetherphasen mit Wasser. Nach Trocknen und Eindampfen der Aetherphase wird der Rückstand über Kieselgel mit Aether/Hexan 9:1 chromatographiert. Man erhält 9,1 g Benzyl-(R)-3-[[[(S)-1-(t-butoxycarbonyl)-3-piperidinyl]methyl]carbamoyl]-3-(2-naphthylsulfonamido)-propionat. Rf = 0,35 (Aether/Hexan 9:1).
- c) 3,0 g des Produkts von b) löst man in 60 ml Methanol und hydriert nach Zugabe von 10% Pd/C bei Raumtemperatur unter Normaldruck. Nach 8 Stunden filtriert man den Katalysator ab und engt die Methanollösung ein. Man erhält 2,38 g (R)-3-[[[(S)-1-(t-butoxycarbonyl)-3-piperidinyl]methyl]carbamoyl]-3-(2-naphthylsulfonamido)propionsäure, Rf = 0,08 (Essigester).
- d) 1 g Carbonsäure aus c) in 18 ml Methylenchlorid kühlt man auf -23 °C ab und gibt nacheinander 0,25 ml N-Methylmorpholin und 0,3 ml Chlorameisensäure-isobutylester zu. Dann rührt man das Reaktionsgemisch bei -23 °C und versetzt es mit 0,36 ml Piperidin-3-carbonsäure-äthylester. Das Reaktionsgemisch nimmt man anschliessend in 100 ml Aether auf. Die Aetherlösung wäscht man mit 1N Salzsäure und mit Wasser. Nach Trocknen und Eindampfen der Aetherphase wird der Rückstand über Kieselgel mit Essigester/Hexan 4:1 chromatographiert. Man erhält 917 mg Aethyl-(R,S)-1-[(R)-3-[[[(S)-1-(t-butoxycarbonyl)-3-piperidinyl]methyl]carbamoyl]-3-(2-naphthylsulfonamido)propionyl]-3-piperidincarboxylat. Rf = 0,4 (Essigester/Hexan 4:1).
- e) Zu einer Lösung von 400 mg des Produkts aus d) in 9,5 ml Methylenchlorid gibt man unter Rühren 1,2 ml Trifluoressigsäure. Das Methylenchlorid und die Trifluoressigsäure werden anschliessend bei 50 °C abgedampft. Den Rückstand löst man in Methanol, versetzt die Methanollösung mit 0,42 ml Triäthylamin und 150 mg Formamidinsulfonsäure. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. In Abständen von 2 Stunden gibt man noch dreimal je 0,09 ml Triäthylamin und 75 mg Formamidinsulfonsäure zu. Das Reaktionsgemisch engt man ein, schlämmt den Rückstand in 20 ml Takeda-Lösung/Essigester 1:1 auf (Takeda-Lösung = Essigester/Aceton/Wasser/Eisessig 6:2:1:1) und filtriert ab. Das Filtrat wird eingeengt und anschliessend über Kieselgel mit Takeda-Lösung/Essigester 1:1 chromatographiert. Aus der Chromatographie erhält man 114 mg Aethyl-(RS)-1-[(R)-[[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]methyl]carbamoyl]-3-(2-naphthylsulfonamido)propionyl]-3-piperidincarboxylat-acetat. Rf = 0,34 MS (EI): 601 (M + H).

40 Beispiel 71

Analog Beispiel 70 werden folgende Verbindungen hergestellt:

- a) [(R)-1-[(S)-3-[[[(S)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]carbamoyl]-3-(2-naphthylsulfonamido)propionyl]-3-piperidinyl]methyl-acetat, Rf = 0,61 (Takeda-Lösung), FAB-MS: 601 (M + 1).
- b) [(S)-1-[(S)-3-[[[(S)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]carbamoyl]-3-(2-naphthylsulfonamido)propionyl]-3-piperidinyl]methyl-p-tosylat (1:1), Rf = 0,29 (Takeda-Lösung), FAB-MS: 601 (M + 1).
- c) Methyl-(RS)-1-[(R)-3-[[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]methyl]carbamoyl]-3-(2-naphthylsulfonamido)propionyl]-4-oxo-3-piperidincarboxylat-acetat (1:1), Rf = 0,27 (Takeda-Lösung), FAB-MS: 601 (M + 1).
- d) [(S)-1-[(R)-3-[[[(S)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]carbamoyl]-3-(2-naphthylsulfonamido)acetyl]-3-piperidinyl]methylacetat-acetat, Rf = 0,29 (Takeda-Lösung), FAB-MS: 601 (M + 1).
- e) [(R)-1-[(R)-3-[[[(S)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]carbamoyl]-3-(2-naphthylsulfonamido)acetyl]-3-piperidinyl]methylacetat-acetat, Rf = 0,35 (Takeda-Lösung), FAB-MS: 601 (M + 1).
- f) Diäthyl-(RS)-1-[(R)-[[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]methyl]carbamoyl]-3-(2-naphthylsulfonamido)propionyl]-3-piperidincarboxamid-acetat, Rf = 0,3 (Takeda-Lösung), FAB-MS: 628 (M + 1).
- g) [(S)-1-[(S)-3-[[[(S)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]carbamoyl]-3-(2-naphthylsulfonamido)propionyl]-3-piperidinyl]methylisobutyrat-acetat, Rf = 0,43 (Takeda-Lösung), MS (EI): 629 (M + 1).
- h) [(S)-1-[(S)-3-[[[(S)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]carbamoyl]-3-(2-naphthylsulfonamido)propionyl]-3-piperidinyl]methylbutyrat-acetat, Rf = 0,47 (Takeda-Lösung), FAB-MS: 629 (M + 1).

i) Aethyl-(3R,4R)-4-acetoxy-1-[(R)-3-[[[(S)-1-amidino-3-piperidiny]methyl]carbamoyl]-3-(2-naphthylsulfonamido)propionyl]-3-piperidincarboxylat-acetat (1:1), $R_f = 0,21$ (Takeda-Lösung), FAB-MS: 659 ($M + 1$).

j) Aethyl-(3S,4S)-4-acetoxy-1-[(R)-3-[[[(S)-1-amidino-3-piperidiny]methyl]carbamoyl]-3-(2-naphthylsulfonamido)propionyl]-3-piperidincarboxylat-acetat (1:1), $R_f = 0,24$ (Takeda-Lösung), FAB-MS: 659 ($M + 1$).

Für die Herstellung der Produkte a), b), g) und h) wird an Stelle von D-Asparaginsäure- β -benzylester (Beispiel 70a)) der S-Asparaginsäure- β -benzylester verwendet.

Die Zwischenprodukte für die Herstellung der Produkte a), b), d), e), i) und j) werden nach folgender Methode synthetisiert:

2,0 g (S)-3-Hydroxymethyl-1-piperidincarbonsäure-t-butylester bzw. (R)-3-Hydroxymethyl-1-piperidincarbonsäure-t-butylester werden zusammen mit 0,88 ml Essigsäureanhydrid, 26,3 mg Dimethylaminopyridin und 3,0 ml Pyridin 30 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch nimmt man anschliessend in Aether auf, wäscht die Aetherphase mit 20%iger Zitronensäure, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser. Nach Trocknen und Eindampfen der Aetherphase werden die 2,44 g Produkt $R_f = 0,85$ (Aether) in 50 ml Methylenchlorid gelöst und mit 12 ml Trifluoressigsäure versetzt. Man rührt die Reaktionslösung 30 Minuten und engt anschliessend zur Trockene ein. Das (S)- bzw. (R)-3-Acetoxymethyl-1-piperidin-trifluoressigsäuresalz $R_f = 0,14$ (Takeda-Lösung) wird mit äquivalenter Menge Triäthylamin in d) eingesetzt.

Die Zwischenprodukte für die Synthese der Produkte der Beispiele g) und h) werden wie folgt hergestellt:

Zu 3,0 g (S)-3-Hydroxymethyl-1-piperidincarbonsäure-t-butylester gibt man 170 mg Dimethylaminopyridin und 3,4 ml Pyridin. Dazu tropft man 1,66 ml Isobuttersäurechlorid. Das Reaktionsgemisch engt man dann ein. Den Rückstand nimmt man in Aether auf und wäscht die Aetherphase nacheinander mit 20%iger Zitronensäure, Wasser, Natriumbicarbonatlösung und nochmals mit Wasser. Nach Trocknen und Eindampfen der Aetherphase erhält man 3,9 g (S)-3-Isobutyroximethyl-1-piperidincarbonsäure-t-butylester. $R_f = 0,87$ (Aether). 3,09 g dieses Esters werden in 80 ml Methylenchlorid gelöst und mit 20 ml Trifluoressigsäure versetzt. Nach 30 Minuten Rühren engt man die Lösung ein. Zum Rückstand gibt man 30 ml Methylenchlorid und tropft gesättigte Natriumbicarbonatlösung zu. Die wässrige Phase extrahiert man mit Methylenchlorid, trocknet die Methylenchloridextrakte und engt sie ein. Man erhält 2,82 g (S)-3-Isobutyroximethyl-1-piperidin-trifluoressigsäuresalz. $R_f = 0,4$ (Takeda-Lösung).

Das (S)-3-Butyroximethyl-1-piperidin-trifluoressigsäuresalz erhält man nach der gleichen Methode. $R_f = 0,4$ (Takeda-Lösung).

Beispiel 72

a) Zu 6,91 g Glycin-t-butylester-hydrochlorid und 12,1 g Naphthalin-2-sulfochlorid in 70 ml Methylenchlorid werden 14,4 ml Triäthylamin getropft. Das Reaktionsgemisch verdünnt man anschliessend mit 200 ml Aether. Die organische Phase wäscht man mit 1N Salzsäure und mit Wasser. Nach Trocknen und Eindampfen wird der Rückstand in Aether aufgeschlämmt und genutscht. Nach Trocknen der Kristalle erhält man 11,57 g N-(2-Naphthylsulfonyl)-glycin-t-butylester. $R_f = 0,49$ (Aether/Hexan 2:1).

b) 1 g des Produkts aus a), 923 mg Dansylchlorid, 0,48 ml Triäthylamin und 418 mg Dimethylaminopyridin werden zusammen in 10 ml Methylenchlorid gerührt. Das Reaktionsgemisch nimmt man in 100 ml Aether auf, wäscht mit 1N Salzsäure und mit Wasser. Nach Trocknen und Eindampfen werden 1,67 g N-[[5-(Dimethylamino)-1-naphthyl]sulfonyl]-N-(2-naphthylsulfonyl)glycin erhalten. $R_f = 0,33$ (Methylenchlorid/n-Hexan 9:1).

c) Einer Lösung des Produkts von b), in 17 ml Methylenchlorid, leitet man bei 0 bis 5 °C Salzsäuregas durch. Nach Einengen der Reaktionslösung wird 1,7g Carbonsäure erhalten. $R_f = 0,72$ (Essigester/Eisessig 97:3). Einer Lösung dieses Produkts in 17 ml Methylenchlorid werden bei Raumtemperatur 844 mg Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) zugegeben. Dann gibt man 877 mg (S)-3-Aminomethyl-1-piperidin-carbonsäure-t-butylester, gelöst in 3 ml Methylenchlorid zu. Man filtriert das Reaktionsgemisch, dampft das Filtrat ein und chromatographiert den Rückstand über Kieselgel mit Methylenchlorid/Aether 9:1. Man erhält 0,82 g t-Butyl-(S)-3-[[N-[[5-(dimethylamino)-1-naphthyl]sulfonyl]-N-(2-naphthylsulfonyl)glyciny]amino]methyl]-1-piperidincarboxylat. $R_f = 0,2$ (Methylenchlorid/Aether 9:1). Diese 0,82g werden analog Beispiel 70e) in 316 mg N-[[[(S)-1-Amidino-3-piperidiny]methyl]-2-[[5-(dimethylamino)-1-naphthyl]sulfonyl]-(2-naphthylsulfonyl)amino]acetamid-acetat überführt. $R_f = 0,46$ (Takeda-Lösung). FAB-MS: 637 ($M + 1$).

Beispiel 73

Analog Beispiel 30 jedoch unter Verwendung von 2-Thienylglyoxalsäure, Benzoesäure bzw. Benzylchloroformiat an Stelle von Phenylglyoxalsäure (Beispiel 30g) erhält man:

- 5 a) (R)-N-[[[(S)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]-2-(2-naphthylsulfonamido)-3-(α -oxo-2-thiophenacetamido)-propionamid-p-toluolsulfonat (1:1), FAB-MS: 571 (M + H)⁺,
 b) N-[(R)-2-[[[(S)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]carbamoyl]-2-(2-naphthylsulfonamido)äthyl]benzamid-p-toluolsulfonat (1:1), FAB-MS: 537 (M + H)⁺, bzw.
 10 c) Benzyl-[(R)-2-[[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]methyl]carbamoyl]-2-(2-naphthylsulfonamido)äthyl]-carbammat-acetat (1:1), FAB-MS: 567 (M + H)⁺.

Beispiel 74

- 15 Aus dem Produkt von Beispiel 27 erhält man durch Behandeln mit wässriger Natronlauge die o-[(R)- α -[[[(RS)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]carbamoyl]-p-nitrophenäthyl]sulfamoyl]benzoesäure, FAB-MS: 533 (M + H)⁺.

Beispiel 75

- 20 Analog Beispiel 68 und 69 erhält man die (R)-4-[(S)-3-[[[(S)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]carbamoyl]-2-(2-naphthylsulfonamido)propionyl]hexahydro-1,4-oxazepin-3-carbonsäure, FAB-MS: 589 (M + H)⁺.

Beispiel 76

- 25 Analog Beispiel 52 (aber mit 2-Naphthylsulfochlorid) und Beispiel 60 erhält man die p-[(RS)-2-[[[(S)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]carbamoyl]-2-(2-naphthylsulfonamido)äthyl]benzoesäure, FAB-MS: 538 (M + H)⁺.

Beispiel 77

- 30 Analog Beispiel 43 erhält man die 4'-[(R)-2-[[[(S)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]carbamoyl]-2-(2-naphthylsulfonamido)äthyl]succinanilidsäure. FAB-MS: 609 (M + H)⁺.

- Eine Verbindung der Formel I, ein Solvat oder Salz davon kann man in an sich bekannter Weise als Wirkstoff zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten, z.B. von Tabletten und Kapseln folgender
 35 Zusammensetzung, verwenden:

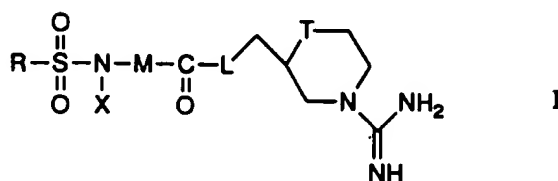
Beispiel A	
	pro Tablette
Wirkstoff	200 mg
mikrokristalline Cellulose	155 mg
Maisstärke	25 mg
Talk	25 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	20 mg
	425 mg

Beispiel B	
	pro Kapsel
Wirkstoff	100,0 mg
Maisstärke	20,0 mg
Milchzucker	95,0 mg
Talk	4,5 mg
Magnesiumstearat	0,5 mg
	<u>220,0 mg</u>

Patentansprüche

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Guanidine der Formel



worin

R Aryl, Heteroaryl oder Heterocyclyl,

T CH₂ oder O,

L NH oder O und

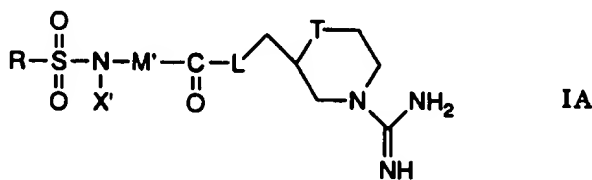
-N(X)-M- eine Gruppe -N(SO₂-R^o)-CH₂- oder eine gegebenenfalls im Phenylring substituierte Isochinolylengruppe ist, undR^o die gleichen Bedeutungen wie R hat, oderX H, -CH₂COOH, -CH₂COO-C₁₋₄-Alkyl, -CH₂CO-(Tetra- bis Heptamethylenimino) oder gegebenenfalls N-mono- oder N-di-C₁₋₄-alkyliertes -CH₂CONH₂, undM eine Gruppe R'-(CH₂)₁₋₂CH=, R'-COCH₂CH=, R''-COCH₂CH=, R'-(CO)-₁₋₂NHCH₂CH=, Benzyl-OCONHCH₂CH=, -CH₂[R'-(CO)₁₋₂NH]CH-, -CH₂(Benzyl-OCONH)CH- oder -CH(CO-Q)CH₂-,

R' Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl,

R'' Tetra- bis Heptamethylenimino gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten aus der Gruppe von Oxo, -COO-C₁₋₄-Alkyl, -(CH₂)₀₋₁OH, -(CH₂)₀₋₁OCO-C₁₋₄-Alkyl und gegebenenfalls mono- oder di-C₁₋₄-alkyliertes Carbamoyl, undQ Benzylamino oder eine gegebenenfalls durch ein O- oder S-Atom unterbrochene und gegebenenfalls durch bis zu 2 Substituenten aus der Gruppe von C₁₋₄-Alkyl, COOH, -COO-C₁₋₄-Alkyl, -CH₂OH und -CH₂O-Benzyl substituierte Tetra- bis Heptamethylenimino-Gruppe ist,

sowie Hydrate oder Solvate und physiologisch verwendbare Salze davon.

2. Guanidine nach Anspruch 1 und der Formel

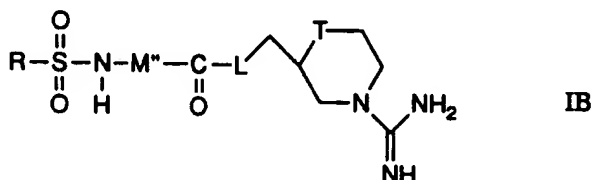


worin

- N(X')-M-
X' eine gegebenenfalls im Phenylring substituierte Isochinolyengruppe, oder
H, -CH₂COOH, -CH₂COO-C₁₋₄-Alkyl, -CH₂CO- (Tetra- bis Heptamethylenimino)
oder gegebenenfalls N-mono- oder N-di-C₁₋₄-alkyliertes -CH₂CONH₂, und
M' eine Gruppe R'-(CH₂)₁₋₂CH=, R'-COCH₂CH= oder -CH(CO-Q')CH₂-,
Q' Benzylamino, Morpholino oder Tetra- bis Heptamethylenimino ist, und
R, R', L und T die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 1 haben,
sowie Hydrate oder Solvate und physiologisch verwendbare Salze davon.

3. Verbindungen nach Anspruch 2, worin X' H ist und R, M', L und T die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 2 haben.

4. Guanidine nach Anspruch 1 und der Formel



20

worin

- M'' eine Gruppe R''-COCH₂CH=, R''-(CO)₁₋₂NHCH₂CH=, Benzyl-
OCONHCH₂CH=, -CH₂[R'-(CO)₁₋₂NH]CH-, -CH₂(Benzyl-OCONH)CH- oder
-CH(CO-Q'')CH₂-,
Q'' eine gegebenenfalls durch ein O- oder S-Atom unterbrochene und gegebe-
nenfalls durch bis zu 2 Substituenten aus der Gruppe von C₁₋₄-Alkyl, COOH,
-COO-C₁₋₄-Alkyl, -CH₂OH und -CH₂O-Benzyl substituierte Tetra- bis Hepta-
methyleniminogruppe ist, und
R, R', R'', L und T die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 1 haben.

5. Guanidine nach Anspruch 1, worin R, L, T, M bzw. -N(X)-M- und X die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 1 haben, X jedoch nicht H ist.

6. Guanidine nach Anspruch 1, worin R Aryl, insbesondere Naphthyl, Hydroxynaphthyl, 4-Biphenyl, 2-Anthryl, Jodphenyl, Nitrophenyl, Benzyloxyphenyl, Dimethoxyphenyl, 4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl, 2,4,6-Triisopropylphenyl, Carboxyphenyl, Methoxycarbonylphenyl, Benzyloxynaphthyl, Phenylsulfonylphenyl, Hexahydroazepinoylphenyl oder t-Butylphenyl ist.

7. Guanidine nach Anspruch 1, worin R Heteroaryl ist, insbesondere 3-Methyl-8-chinoly, 5-(1-Methyl-5-trifluormethylpyrazol-3-yl)-2-thienyl oder Benzothienyl ist.

8. Guanidine nach Anspruch 1 oder 2, worin R Heterocyclyl, insbesondere 3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-chinoly, ist.

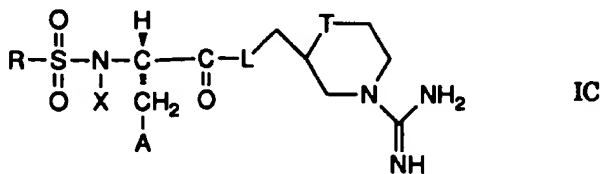
9. Guanidine nach Anspruch 1, worin -N(X)-M- Isochinolylen oder N-Dimethylaminonaphthylsulfonylaminomethylen ist.

10. Guanidine nach Anspruch 1 oder 2, worin X H oder -CH₂COOH ist.

11. Guanidine nach Anspruch 1, worin M eine Gruppe R'-(CH₂)₁₋₂CH= ist, insbesondere 3-Indolyläthyliden, 2,3-Dioxo-1-indolyläthyliden, Phenäthyliden, 1,4-Dioxo-5H-2,5-benzodiazepin-5-yläthyliden, (Fluor, Chlor, Jod, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl oder Hydroxy)-phenäthyliden, Cyclohexylpropyliden, Decalyläthyliden, Imidazolyläthyliden, Thienyläthyliden, (Methyl, Brom, Fluor oder Carboxymethyl)-3-indolyläthyliden, Naphthyläthyliden, (Aethoxycarbonylcarboxylamino, Methoxycarbonylcarboxylamino, Benzyloxycarbonylcarboxylamino, Aethoxycarbonylcarboxylamino, Benzoylcarboxylamino, Carboxybenzoylamino, Methoxyäthoxyacetamido, Acetamido, Carboxycarbonylamino, Carboxypropionylamino, Tolylsulfonamido, Jodophenylsulfonamido, Carboxyphenylsulfonamido oder

Aethoxycarbonylmethylamino)phenäthyliden, Oxobenzoxazolinäthyliden oder 5-Bromo- oder 5-Methyl-2,3-dioxo-1-indolinyläthyliden.

12. Guanidine nach Anspruch 1, worin M eine Gruppe
 5 (R' oder R'') COCH₂CH= ist, insbesondere Hexahydroazepinoyläthyliden, (Methoxycarbonyl oder Carboxy)pyrrolidinoyläthyliden, 3,4-Dihydro-2(1H)-isochinolinoyläthyliden, (Nitro, Amino, Jodo oder Formamido)benzoyläthyliden, Morpholinoäthyliden, Heptahydroazocinoyläthyliden, (Aethoxycarbonyl, Acetoxymethyl, Dimethylcarbamoyl, Isobutyryloxymethyl oder Butyryloxymethyl)piperidinoyläthyliden, 3-Methoxycarbonyl-4-oxopiperidinoyläthyliden oder 4-Acetoxy-3-äthoxycarbonylpiperidinoyläthyliden.
- 10 13. Guanidine nach Anspruch 1, Worin M eine Gruppe R'-(CO)₁₋₂NHCH₂CH= ist, insbesondere Benzoyl-carboxamidoäthyliden, Thienoylcarboxamidoäthyliden, Benzoylamidoäthyliden oder Benzyloxycarboxamidoäthyliden.
- 15 14. Guanidine nach Anspruch 1, worin M eine Gruppe -CH₂[R'-(CO)₁₋₂NH]CH- ist, insbesondere 2-(Carboxybenzylamido)äthyliden, 2-(Benzyloxybenzoylamido)äthyliden, 2-(2-Piperidincarboxamido)äthyliden, 2-(Hydroxybenzoylamido)äthyliden oder 2-(Aminobenzoylamido)äthyliden.
- 20 15. Guanidine nach Anspruch 1, worin M eine Gruppe -CH(CO-Q)CH₂-ist, insbesondere 1-(Benzylaminocarbonyl)äthyliden, 1-(Hexahydroazepinoyl)äthyliden, 1-(Morpholinoyl)äthyliden, 1-(Heptahydroazocinoyl)äthyliden, 1-[2-(Benzyloxymethylmorpholinoyl)]äthyliden, 1-[2-(Hydroxymethylmorpholinoyl)]äthyliden, 1-(2-Aethoxycarbonyl-4-methylpiperidinoyl)äthyliden, 1-(2-Carboxy-4-methylpiperidinoyl)äthyliden oder 1-(3-Carboxyhexahydro-1,4-oxazepinoyl)äthyliden ist.
- 25 16. Guanidine nach Anspruch 1, 2 oder 6, worin R Aryl, besonders Naphthyl oder Nitro- oder Jodphenyl, L NH ist und worin das asymmetrische C-Atom im Piperidin- oder Morpholining die S-Konfiguration hat.
17. Guanidine nach Anspruch 1, 11 oder 12, und der Formel



worin A Aryl, Aroyl oder Heterocyclyl ist, insbesondere Phenyl, Nitrophenyl, Indolyl, 2,3-Dioxo-1-indolinyll oder Aminobenzoyl.

18. Guanidine nach Anspruch 1 oder 2 aus der Gruppe der folgenden:
- (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]-α-(2-naphthylsulfonamido)-2,3-dioxo-1-indolinpropionamid,
- (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]-α-(2-naphthylsulfonamido)-o-nitrohydrocinnamid,
- 45 (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]-α-(o-nitrobenzolsulfonamido)indol-3-propionamid,
- (R)-N-[(S)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]-α-(p-jodbenzolsulfonamido)indol-3-propionamid,
- (R)-N-[(S)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]-α-(p-jodbenzolsulfonamido)-p-nitrohydrocinnamid,
- (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]-3-(o-aminobenzoyl)-(2-naphthylsulfonamido)-propionamid,
- 50 N-[(R)-α-[(S)-1-Amidino-3-piperidinyl]methylcarbamoyl]phenäthyl]-N-(2-naphthylsulfonyl)glycin,
- (R)-N-[(S)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2-(2-naphthylsulfonyl)-3-isochinolincarboxamid,
- (S)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]hexahydro-β-(2-naphthylsulfonamido)-γ-oxo-1H-1-azepinbutyramid,
- 55 (R)-N-[(S)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]-α-(2-naphthylsulfonamido)-2,3-dioxo-1-indolinpropionamid,
- 4'-[(R)-2-[[[(S)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]carbamoyl]-2-(2-naphthylsulfonamido)äthyl]-oxanilsäure,
- (S)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]hexahydro-β-2-naphthylsulfonamido-γ-oxo-1(2H)-

azocinbutyramid,

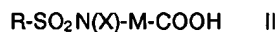
(2RS,4R)-1-[N⁴-[[[(S)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]-N²-(2-naphthylsulfonyl)-L-asparaginy]-4-methyl-2-piperidincarbonsäure,

4'-[(R)-2-[[[(S)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]carbamoyl]-2-(2-naphthylsulfonamido)äthyl]-succinanilidsäure.

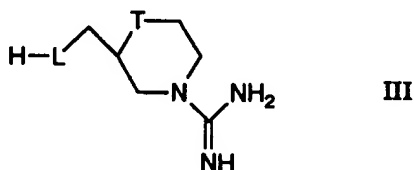
19. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-18 zur Verwendung als Heilmittel, insbesondere als Hemmer der durch Thrombin induzierten Plättchenaggregation und Gerinnung von Fibrinogen im Blutplasma.

20. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-18, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Säure der Formel

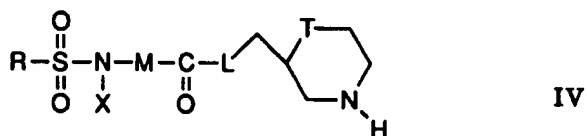


unter intermediärem Schutz eines in der Gruppe X, R oder M enthaltenen Carboxygruppe mit einem Amin oder Alkohol der Formel



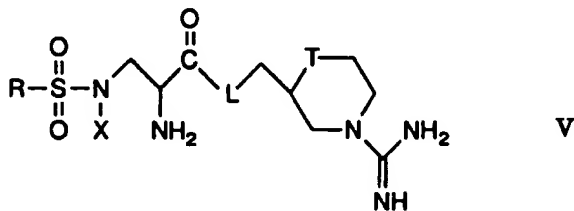
oder einem Salz davon umgesetzt oder

b) eine Verbindung der Formel



mit einem Amidinierungsreagenz umgesetzt oder

c) ein Amin der Formel



mit einer Säure der Formel R'-COOH oder einem funktionellen Derivat davon umgesetzt, und

d) gewünschtenfalls eine in der Gruppe M einer Verbindung der Formel I enthaltene reaktionsfähige Gruppe funktionell abwandelt, und

e) gewünschtenfalls eine Verbindung der Formel I in ein physiologisch verträgliches Salz überführt oder ein Salz einer Verbindung der Formel I in die freie Säure oder Base überführt.

21. Pharmazeutische Präparate enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1-18 als Wirkstoff.

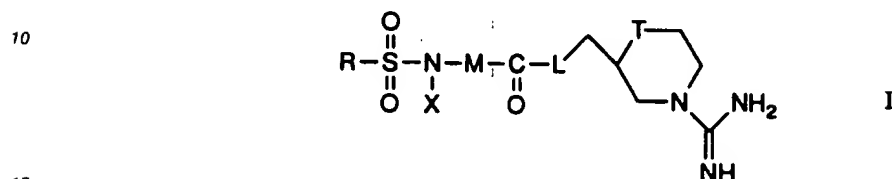
22. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1-18 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten, die durch Thrombin induzierter Plättchenaggregation

oder Gerinnung von Fibrinogen im Blutplasma verursacht sind.

23. Die Verbindungen der Formeln III, IV und V gemäss Anspruch 20.

5 Patentansprüche für folgenden Vertragsstaat : ES

1. Verfahren zur Herstellung der Guanidine der Formel

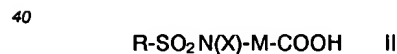


worin

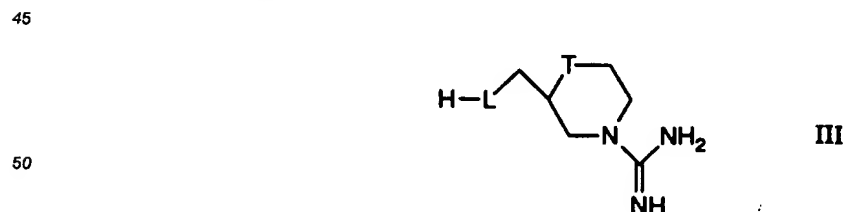
- R Aryl, Heteroaryl oder Heterocyclyl,
 T CH₂ oder O,
 20 L NH oder O und
 -N(X)-M- eine Gruppe -N(SO₂-R^o)-CH₂- oder eine gegebenenfalls im Phenylring substituierte Isochinolylengruppe ist, und
 die gleichen Bedeutungen wie R hat, oder
 X H, -CH₂COOH, -CH₂COO-C₁₋₄-Alkyl, -CH₂CO-(Tetra- bis Heptamethylenimino) oder
 25 gegebenenfalls N-mono- oder N-di-C₁₋₄-alkyliertes -CH₂CONH₂, und
 M eine Gruppe R'-(CH₂)₁₋₂CH=, R'-COCH₂CH=, R''-COCH₂CH=, R'-(CO)-₁₋₂NHCH₂CH=, Benzyl-OCONHCH₂CH=, -CH₂[R'-(CO)₁₋₂NH]CH-, -CH₂(Benzyl-OCONH)CH- oder -CH(CO-Q)CH₂-,
 R' Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl,
 30 R'' Tetra- bis Heptamethylenimino gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten aus der Gruppe von Oxo, -COO-C₁₋₄-Alkyl, -(CH₂)₀₋₁OH, -(CH₂)₀₋₁OCO-C₁₋₄-Alkyl und gegebenenfalls mono- oder di-C₁₋₄-alkyliertes Carbamoyl, und
 Q Benzylamino oder eine gegebenenfalls durch ein O- oder S-Atom unterbrochene und gegebenenfalls durch bis zu 2 Substituenten aus der Gruppe von C₁₋₄-Alkyl, COOH, -COO-C₁₋₄-Alkyl, -CH₂OH und -CH₂O-Benzyl substituierte Tetra- bis Heptamethylenimino-
 35 gruppe ist,

sowie Hydrate oder Solvate und physiologisch verwendbare Salze davon, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Säure der Formel



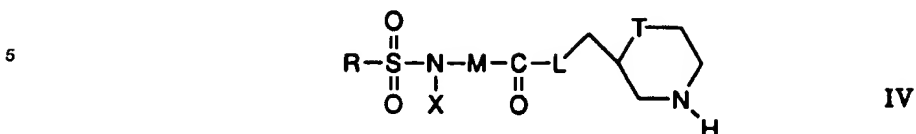
unter intermediärem Schutz eines in der Gruppe X, R oder M enthaltenen Carboxygruppe mit einem Amin oder Alkohol der Formel



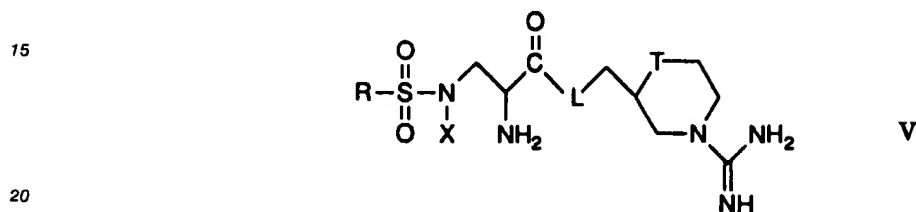
oder einem Salz davon umgesetzt oder

55

b) eine Verbindung der Formel

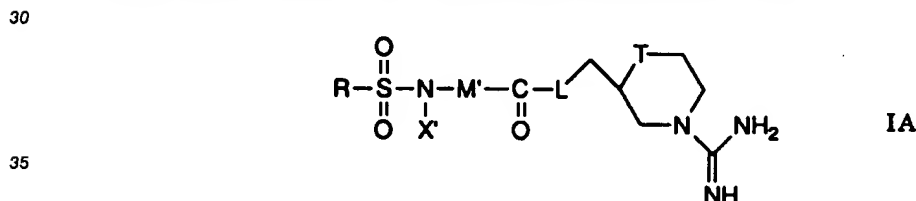


10 mit einem Amidinierungsreagenz umgesetzt oder
c) ein Amin der Formel



25 mit einer Säure der Formel $\text{R}'\text{-COOH}$ oder einem funktionellen Derivat davon umgesetzt, und
d) gewünschtenfalls eine in der Gruppe M einer Verbindung der Formel I enthaltene reaktionsfähige Gruppe funktionell abwandelt, und
e) gewünschtenfalls eine Verbindung der Formel I in ein physiologisch verträgliches Salz überführt oder ein Salz einer Verbindung der Formel I in die freie Säure oder Base überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung der Guanidine der Formel



40 worin

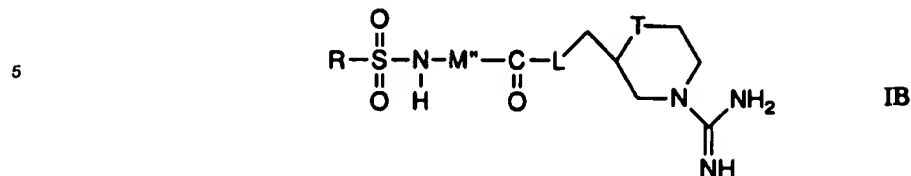
-N(X')-M- eine gegebenenfalls im Phenylring substituierte Isochinolylengruppe, oder
X' H, -CH₂COOH, -CH₂COO-C₁₋₄-Alkyl, -CH₂CO- (Tetra- bis Heptamethylenimino)
oder gegebenenfalls N-mono- oder N-di-C₁₋₄-alkyliertes -CH₂CONH₂, und
M' eine Gruppe R'-(CH₂)₁₋₂CH=, R'-COCH₂CH= oder -CH(CO-Q')CH₂-,
Q' Benzylamino, Morpholino oder Tetra- bis Heptamethylenimino ist, und
45 R, R', L und T die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 1 haben,
sowie Hydrate oder Solvate und physiologisch verwendbare Salze davon.

3. Verfahren nach Anspruch 2, worin X' H ist und R, M', L und T die gleichen Bedeutungen wie in
Anspruch 2 haben.

50

55

4. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung der Guanidine der Formel



10

worin

M''

eine Gruppe R'-COCH₂CH=, R'-(CO)₁₋₂NHCH₂CH=, Benzyl-
OCONHCH₂CH=, -CH₂[R'-(CO)₁₋₂NH]CH-, -CH₂(Benzyl-OCONH)CH- oder
-CH(CO-Q'')CH₂-,

15

Q''

eine gegebenenfalls durch ein O- oder S-Atom unterbrochene und gegeben-
enfalls durch bis zu 2 Substituenten aus der Gruppe von C₁₋₄-Alkyl, COOH,
-COO-C₁₋₄-Alkyl, -CH₂OH und -CH₂O-Benzyl substituierte Tetra- bis Hepta-
methyleniminogruppe ist, und

R, R', R'', L und T

die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 1 haben.

20

5. Verfahren nach Anspruch 1, worin R, L, T, M bzw. -N(X)-M- und X die gleichen Bedeutungen wie in
Anspruch 1 haben, X jedoch nicht H ist.

25

6. Verfahren nach Anspruch 1, worin R Aryl, insbesondere Naphthyl, Hydroxynaphthyl, 4-Biphenyl, 2-
Anthryl, Jodphenyl, Nitrophenyl, Benzyloxyphenyl, Dimethoxyphenyl, 4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl,
2,4,6-Triisopropylphenyl, Carboxyphenyl, Methoxycarbonylphenyl, Benzyloxynaphthyl, Phenylsulfonyl-
phenyl, Hexahydroazepinoylphenyl oder t-Butylphenyl ist.

30

7. Verfahren nach Anspruch 1, worin R Heteroaryl ist, insbesondere 3-Methyl-8-chinoly, 5-(1-Methyl-5-
trifluormethylpyrazol-3-yl)-2-thienyl oder Benzothienyl ist.

8. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, worin R Heterocyclyl, insbesondere 3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-
chinoly, ist.

35

9. Verfahren nach Anspruch 1, worin -N(X)-M- Isochinolylen oder N-Dimethylaminonaphthylsulfonyl-
aminomethylen ist.

10. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, worin X H oder -CH₂COOH ist.

40

11. Verfahren nach Anspruch 1, worin M eine Gruppe R'-(CH₂)₁₋₂CH= ist, insbesondere 3-Indolyläthyl-
iden, 2,3-Dioxo-1-indolinyläthyliden, Phenäthyliden, 1,4-Dioxo-5H-2,5-benzodiazepin-5-yläthyliden, (Fluor,
Chlor, Jod, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl oder Hydroxy)-phenäthyliden,
Cyclohexylpropyliden, Decalyläthyliden, Imidazolyläthyliden, Thienyläthyliden, (Methyl, Brom, Fluor
oder Carboxymethyl)-3-indolyläthyliden, Naphthyläthyliden, (Aethoxycarbonylcarboxylamino, Methox-
ycarbonyläthylcarboxylamino, Benzyloxycarbonyläthylcarboxylamino, Aethoxycarbonylamino, Benzoyl-
carbonylamino, Carboxybenzoylamino, Methoxyäthoxyacetamido, Acetamido, Carboxycarbonylamino,
Carboxypropionylamino, Tolylsulfonamido, Jodphenylsulfonamido, Carboxyphenylsulfonamido oder
Aethoxycarbonylmethylamino)phenäthyliden, Oxobenzoxazolinäthyliden oder 5-Bromo- oder 5-Methyl-
2,3-dioxo-1-indolinyläthyliden.

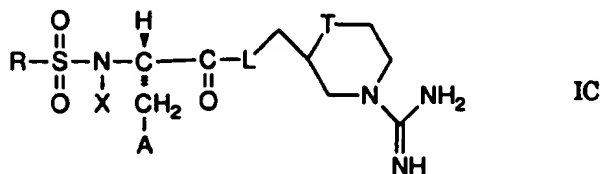
50

12. Verfahren nach Anspruch 1, worin M eine Gruppe

(R' oder R'') COCH₂CH= ist, insbesondere Hexahydroazepinoyläthyliden, (Methoxycarbonyl oder
Carboxy)pyrrolidinoyläthyliden, 3,4-Dihydro-2(1H)-isochinolinoyläthyliden, (Nitro, Amino, Jodo oder For-
mamido)benzoyläthyliden, Morpholinoäthyliden, Heptahydroazocinoyläthyliden, (Aethoxycarbonyl, Ace-
toxymethyl, Dimethylcarbamoyl, Isobutyryloxymethyl oder Butyryloxymethyl)piperidinoyläthyliden, 3-
Methoxycarbonyl-4-oxopiperidinoyläthyliden oder 4-Acetoxy-3-äthoxycarbonylpiperidinoyläthyliden.

55

13. Verfahren nach Anspruch 1, worin M eine Gruppe $R'-(CO)_1-2NHCH_2CH=$ ist, insbesondere Benzoyl-carboxamidoäthyliden, Thienoylcarboxamidoäthyliden, Benzoylamidoäthyliden oder Benzyloxycarboxamidoäthyliden.
14. Verfahren nach Anspruch 1, worin M eine Gruppe $-CH_2[R'-(CO)_1-2NH]CH=$ ist, insbesondere 2-(Carboxybenzoylamido)äthyliden, 2-(Benzyloxybenzoylamido)äthyliden, 2-(2-Piperidincarboxamido)äthyliden, 2-(Hydroxybenzoylamido)äthyliden oder 2-(Aminobenzoylamido)äthyliden.
15. Verfahren nach Anspruch 1, worin M eine Gruppe $-CH(CO-Q)CH_2-$ ist, insbesondere 1-(Benzylamino-carbonyl)äthyliden, 1-(Hexahydroazepinoyl)äthyliden, 1-(Morpholinoyl)äthyliden, 1-(Heptahydroazocinoyl)-äthyliden, 1-[2-(Benzyloxymethylmorpholinoyl)]äthyliden, 1-[2-(Hydroxymethylmorpholinoyl)]äthyliden, 1-(2-Aethoxycarbonyl-4-methylpiperidinoyl)äthyliden, 1-(2-Carboxy-4-methylpiperidinoyl)äthyliden oder 1-(3-Carboxyhexahydro-1,4-oxazepinoyl)äthyliden ist.
16. Verfahren nach Anspruch 1,2 oder 6, worin R Aryl, besonders Naphthyl oder Nitro- oder Jodphenyl, L NH ist und worin das asymmetrische C-Atom im Piperidin- oder Morpholinring die S-Konfiguration hat.
17. Verfahren nach Anspruch 1, 11 oder 12, zur Herstellung der Guanidine der Formel

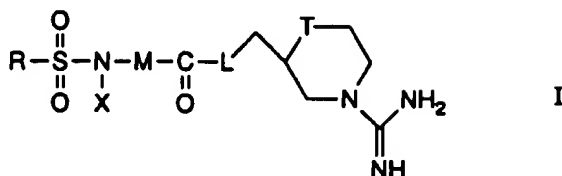


worin A Aryl, Aroyl oder Heterocyclyl ist, insbesondere Phenyl, Nitrophenyl, Indolyl, 2,3-Dioxo-1-indolinyln oder Aminobenzoyl.

18. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung der Guanidine aus der Gruppe der folgenden:
- (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(2-naphthylsulfonamido)-2,3-dioxo-1-indolinpropionamid,
 - (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(2-naphthylsulfonamido)-o-nitrohydrocinnamamid,
 - (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(o-nitrobenzolsulfonamido)indol-3-propionamid,
 - (R)-N-[(S)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(p-jodbenzolsulfonamido)indol-3-propionamid,
 - (R)-N-[(S)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(p-jodbenzolsulfonamido)-p-nitrohydrocinnamamid,
 - (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]-3-(o-aminobenzoyl)-(2-naphthylsulfonamido)-propionamid,
 - N[(R)- α -[[(S)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]carbamoyl]phenäthyl-N-(2-naphthylsulfonyl)glycin,
 - (R)-N-[(S)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2-(2-naphthylsulfonyl)-3-isochinolincarboxamid,
 - (S)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]hexahydro- β -(2-naphthylsulfonamido)- γ -oxo-1H-1-azepinbutyramid,
 - (R)-N-[(S)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(2-naphthylsulfonamido)-2,3-dioxo-1-indolinpropionamid,
 - 4'-[(R)-2-[[[(S)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]carbamoyl]-2-(2-naphthylsulfonamido)äthyl]-oxanilsäure,
 - (S)-N-[[[(RS)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]hexahydro- β -2-naphthylsulfonamido- γ -oxo-1(2H)-azocinbutyramid,
 - (2RS,4R)-1-[N⁴-[[[(S)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]-N²-(2-naphthylsulfonyl)-L-asparaginy]-4-methyl-2-piperidincarbonsäure,
 - 4'-[(R)-2-[[[(S)-1-Amidino-3-piperidinyl]methyl]carbamoyl]-2-(2-naphthylsulfonamido)äthyl]-succinanilidsäure.
19. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1-18 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten, die durch Thrombin induzierte Plättchenaggregation oder Gerinnung von Fibrinogen im Blutplasma verursacht sind.

Patentansprüche für folgenden Vertragsstaat : GR

1. Verfahren zur Herstellung der Guanidine der Formel



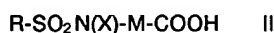
worin

- 15
- R Aryl, Heteroaryl oder Heterocyclyl,
 T CH₂ oder O,
 L NH oder O und
 -N(X)-M- eine Gruppe -N(SO₂R⁰)-CH₂- oder eine gegebenenfalls im Phenylring substituierte Isochinolylengruppe ist, und
 R⁰ die gleichen Bedeutungen wie R hat, oder
 20 X H, -CH₂COOH, -CH₂COO-C₁₋₄-Alkyl, -CH₂CO-(Tetra- bis Heptamethylenimino) oder gegebenenfalls N-mono- oder N-di-C₁₋₄-alkyliertes -CH₂CONH₂, und
 M eine Gruppe R'-(CH₂)₁₋₂CH=, R'-COCH₂CH=, R''-COCH₂CH=, R'-(CO)-₁₋₂NHCH₂CH=, Benzyl-OCONHCH₂CH=, -CH₂[R'-(CO)₁₋₂NH]CH-, -CH₂(Benzyl-OCONH)CH- oder -CH(CO-Q)CH₂-,
 25 R' Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl,
 R'' Tetra- bis Heptamethylenimino gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten aus der Gruppe von Oxo, -COO-C₁₋₄-Alkyl, -(CH₂)₀₋₁OH, -(CH₂)₀₋₁OCO-C₁₋₄-Alkyl und gegebenenfalls mono- oder di-C₁₋₄-alkyliertes Carbamoyl, und
 Q Benzylamino oder eine gegebenenfalls durch ein O- oder S-Atom unterbrochene und gegebenenfalls durch bis zu 2 Substituenten aus der Gruppe von C₁₋₄-Alkyl, COOH, -COO-C₁₋₄-Alkyl, -CH₂OH und -CH₂O-Benzyl substituierte Tetra- bis Heptamethylenimino-
 30 minogruppe ist,

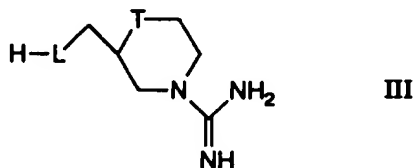
sowie Hydrate oder Solvate und physiologisch verwendbare Salze davon,

dadurch gekennzeichnet, dass man

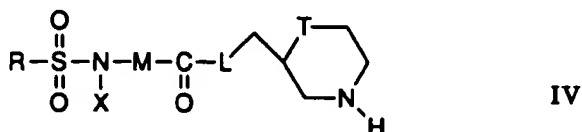
- 35 a) eine Säure der Formel



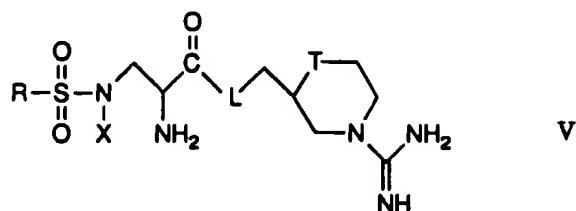
- 40 unter intermediärem Schutz eines in der Gruppe X, R oder M enthaltenen Carboxygruppe mit einem Amin oder Alkohol der Formel



- 50 oder einem Salz davon umgesetzt oder
 b) eine Verbindung der Formel

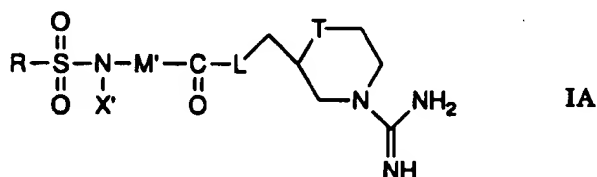


mit einem Amidinierungsreagenz umgesetzt oder
c) ein Amin der Formel



mit einer Säure der Formel R'-COOH oder einem funktionellen Derivat davon umgesetzt, und
d) gewünschtenfalls eine in der Gruppe M einer Verbindung der Formel I enthaltene reaktionsfähige
Gruppe funktionell abwandelt, und
e) gewünschtenfalls eine Verbindung der Formel I in ein physiologisch verträgliches Salz überführt
oder ein Salz einer Verbindung der Formel I in die freie Säure oder Base überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung der Guanidine der Formel

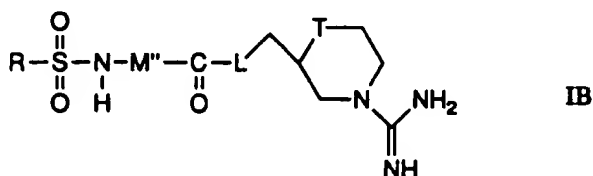


worin

- 30 -N(X')-M-
X' eine gegebenenfalls im Phenylring substituierte Isochinolylengruppe, oder
H, -CH₂COOH, -CH₂COO-C₁₋₄-Alkyl, -CH₂CO- (Tetra- bis Heptamethylenimino)
oder gegebenenfalls N-mono- oder N-di-C₁₋₄-alkyliertes -CH₂CONH₂, und
eine Gruppe R'-(CH₂)₁₋₂CH=, R'-COCH₂CH= oder -CH(CO-Q')CH₂-,
Benzylamino, Morpholino oder Tetra- bis Heptamethylenimino ist, und
35 R, R', L und T die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 1 haben,
sowie Hydrate oder Solvate und physiologisch verwendbare Salze davon.

3. Verfahren nach Anspruch 2, worin X' H ist und R, M', L und T die gleichen Bedeutungen wie in
Anspruch 2 haben.

4. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung der Guanidine der Formel



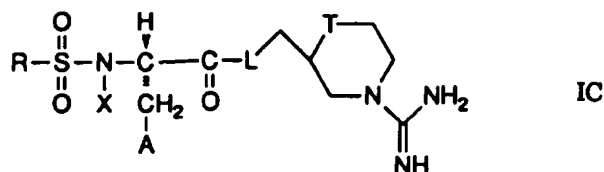
worin

- M'' eine Gruppe R''-COCH₂CH=, R'-(CO)₁₋₂NHCH₂CH=, Benzyl-
OCONHCH₂CH=, -CH₂[R'-(CO)₁₋₂NH]CH-, -CH₂(Benzyl-OCONH)CH- oder
-CH(CO-Q'')CH₂-,
55 Q'' eine gegebenenfalls durch ein O- oder S-Atom unterbrochene und gegeben-
enenfalls durch bis zu 2 Substituenten aus der Gruppe von C₁₋₄-Alkyl, COOH,
-COO-C₁₋₄-Alkyl, -CH₂OH und -CH₂O-Benzyl substituierte Tetra- bis Hepta-
methyleniminogruppe ist, und

R, R', R'', L und T die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 1 haben.

5. Verfahren nach Anspruch 1, worin R, L, T, M bzw. -N(X)-M- und X die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 1 haben, X jedoch nicht H ist.
- 5 6. Verfahren nach Anspruch 1, worin R Aryl, insbesondere Naphthyl, Hydroxynaphthyl, 4-Biphenyl, 2-Anthryl, Jodphenyl, Nitrophenyl, Benzyloxyphenyl, Dimethoxyphenyl, 4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl, 2,4,6-Triisopropylphenyl, Carboxyphenyl, Methoxycarbonylphenyl, Benzyloxynaphthyl, Phenylsulfonylphenyl, Hexahydroazepinoylphenyl oder t-Butylphenyl ist.
- 10 7. Verfahren nach Anspruch 1, worin R Heteroaryl ist, insbesondere 3-Methyl-8-chinoly, 5-(1-Methyl-5-trifluormethylpyrazol-3-yl)-2-thienyl oder Benzothieryl ist.
8. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, worin R Heterocyclyl, insbesondere 3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-
15 chinoly, ist.
9. Verfahren nach Anspruch 1, worin -N(X)-M- Isochinolylen oder N-Dimethylaminonaphthylsulfonylaminomethylen ist.
- 20 10. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, worin X H oder -CH₂COOH ist.
11. Verfahren nach Anspruch 1, worin M eine Gruppe R'-(CH₂)₁₋₂CH= ist, insbesondere 3-Indolyläthyliden, 2,3-Dioxo-1-indolinylläthyliden, Phenäthyliden, 1,4-Dioxo-5H-2,5-benzodiazepin-5-yläthyliden, (Fluor, Chlor, Jod, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl oder Hydroxy)-phenäthyliden, Cyclohexylpropyliden, Decalyläthyliden, Imidazolyläthyliden, Thienyläthyliden, (Methyl, Brom, Fluor oder Carboxymethyl)-3-indolyläthyliden, Naphthyläthyliden, (Aethoxycarbonylcarbonylamino, Methoxycarbonylälthylcarbonylamino, Benzyloxycarbonylälthylcarbonylamino, Aethoxycarbonylamino, Benzoylcarbonylamino, Carboxybenzoylamino, Methoxyäthoxyacetamido, Acetamido, Carboxycarbonylamino, Carboxypropionylamino, Tylsulfonylamido, Jodphenylsulfonylamido, Carboxyphenylsulfonylamido oder Aethoxycarbonylmethylamino)phenäthyliden, Oxobenzoxazolinäthyliden oder 5-Bromo- oder 5-Methyl-
25 2,3-dioxo-1-indolinylläthyliden.
12. Verfahren nach Anspruch 1, worin M eine Gruppe (R' oder R'') COCH₂CH= ist, insbesondere Hexahydroazepinoyläthyliden, (Methoxycarbonyl oder Carboxy)pyrrolidinoyläthyliden, 3,4-Dihydro-2(1H)-isochinolinoyläthyliden, (Nitro, Amino, Jodo oder Formamido)benzoyläthyliden, Morpholinoäthyliden, Heptahydroazocinoyläthyliden, (Aethoxycarbonyl, Acetoxymethyl, Dimethylcarbamoyl, Isobutyryloxymethyl oder Butyryloxymethyl)piperidinoyläthyliden, 3-Methoxycarbonyl-4-oxopiperidinoyläthyliden oder 4-Acetoxy-3-äthoxycarbonylpiperidinoyläthyliden.
- 40 13. Verfahren nach Anspruch 1, worin M eine Gruppe R'-(CO)₁₋₂NHCH₂CH= ist, insbesondere Benzoylcarboxamidoäthyliden, Thienoylcarboxamidoäthyliden, Benzoylamidoäthyliden oder Benzyloxycarboxamidoäthyliden.
- 45 14. Verfahren nach Anspruch 1, worin M eine Gruppe -CH₂[R'-(CO)₁₋₂NH]CH= ist, insbesondere 2-(Carboxybenzoylamido)äthyliden, 2-(Benzyloxybenzoylamido)äthyliden, 2-(2-Piperidincarboxamido)äthyliden, 2-(Hydroxybenzoylamido)äthyliden oder 2-(Aminobenzoylamido)äthyliden.
15. Verfahren nach Anspruch 1, worin M eine Gruppe -CH(CO-Q)CH₂- ist, insbesondere 1-(Benzylaminocarbonyl)äthyliden, 1-(Hexahydroazepinoyl)äthyliden, 1-(Morpholinoyl)äthyliden, 1-(Heptahydroazocinoyl)äthyliden, 1-[2-(Benzyloxymethylmorpholinoyl)]äthyliden, 1-[2-(Hydroxymethylmorpholinoyl)]äthyliden, 1-(2-Aethoxycarbonyl-4-methylpiperidinoyl)äthyliden, 1-(2-Carboxy-4-methylpiperidinoyl)äthyliden oder 1-(3-Carboxyhexahydro-1,4-oxazepinoyl)äthyliden ist.
- 50 16. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 6, worin R Aryl, besonders Naphthyl oder Nitro- oder Jodphenyl, L NH ist und worin das asymmetrische C-Atom im Piperidin- oder Morpholinring die S-Konfiguration hat.
- 55

17. Verfahren nach Anspruch 1, 11 oder 12, zur Herstellung der Guanidine d r Formel



10 worin A Aryl, Aroyl oder Heterocyclyl ist, insbesondere Phenyl, Nitrophenyl, Indolyl, 2,3-Dioxo-1-indolinyll oder Aminobenzoyl.

18. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung der Guanidine aus der Gruppe der folgenden:

15 (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(2-naphthylsulfonamido)-2,3-dioxo-1-indolinpropionamid,

(R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(2-naphthylsulfonamido)-o-nitrohydrocinnamid,

(R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(o-nitrobenzolsulfonamido)indol-3-propionamid,

20 (R)-N-[(S)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(p-jodbenzolsulfonamido)indol-3-propionamid,

(R)-N-[(S)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(p-jodbenzolsulfonamido)-p-nitrohydrocinnamid,

(R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]-3-(o-aminobenzoyl)-(2-naphthylsulfonamido)-propionamid,

N-[(R)- α -[[(S)-1-Amidino-3-piperidinyllmethyl]carbamoyl]phenäthyl]-N-(2-naphthylsulfonyl)glycin,

25 (R)-N-[(S)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2-(2-naphthylsulfonyl)-3-isochinolincarboxamid,

(S)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]hexahydro- β -(2-naphthylsulfonamido)- γ -oxo-1H-1-azepinbutyramid,

(R)-N-[(S)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(2-naphthylsulfonamido)-2,3-dioxo-1-indolinpropionamid,

30 4'-[(R)-2-[[[(S)-1-Amidino-3-piperidinyllmethyl]carbamoyl]-2-(2-naphthylsulfonamido)äthyl]-oxanilsäure,

(S)-N-[[[(RS)-1-Amidino-3-piperidinyllmethyl]hexahydro- β -2-naphthylsulfonamido- γ -oxo-1(2H)-azocinbutyramid,

(2RS,4R)-1-[N⁴-[[[(S)-1-Amidino-3-piperidinyllmethyl]-N²-(2-naphthylsulfonyl)-L-asparaginyll]-4-methyl-2-piperidincarbonsäure,

35 4'-[(R)-2-[[[(S)-1-Amidino-3-piperidinyllmethyl]carbamoyl]-2-(2-naphthylsulfonamido)äthyl]-succinanilsäure.

19. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten, speziell zur Verwendung als Heilmittel, insbesondere als Hemmer der durch Thrombin induzierten Plättchenaggregation und Gerinnung von Fibrinogen im Blutplasma, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Guanidin nach einem der Ansprüche 1-18 oder ein Salz davon in eine galenische Form bringt.

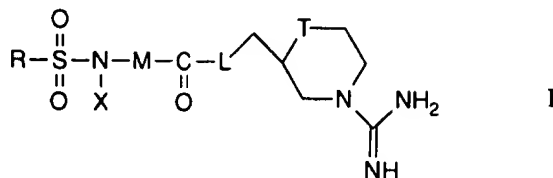
20. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1-18 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten, die durch Thrombin induzierter Plättchenaggregation oder Gerinnung von Fibrinogen im Blutplasma verursacht sind.

21. Die Verbindungen der Formeln III, IV und V gemäss Anspruch 1.

Claims

Claims for the following Contracting States : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

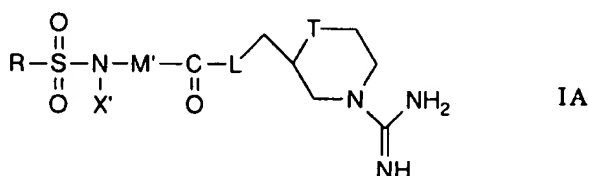
1. Guanidines of the formula



wherein

- 15 R is aryl, heteroaryl or heterocyclyl,
 T is CH₂ or O,
 L is NH or O and
 -N(X)-M- is a -N(SO₂R^o)-CH₂- group or an isoquinolyne group optionally substituted in the phenyl ring and
 20 R^o has the same significance as R or
 X is H, -CH₂COOH, -CH₂COO-C₁₋₄-alkyl, -CH₂CO-(tetra- to heptamethyleneimino) or optionally N-mono- or N-di-C₁₋₄-alkylated -CH₂CONH₂ and
 M is a R'-(CH₂)₁₋₂CH=, R'-COCH₂CH=, R''-COCH₂CH=, R'-(CO)₁₋₂NHCH₂CH=, benzyl-OCONHCH₂CH=, -CH₂[R'-(CO)₁₋₂NH]CH-, -CH₂(benzyl-OCONH)CH- or -CH(CO-Q)CH₂- group,
 25 R' is aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocyclyl,
 R'' is tetra- to heptamethyleneimino optionally carrying up to 2 substituents from the group of oxo, -COO-C₁₋₄-alkyl, -(CH₂)₀₋₁OH, -(CH₂)₀₋₁OCO-C₁₋₄-alkyl and optionally mono- or di-C₁₋₄-alkylated carbamoyl and
 30 Q is benzylamino or a tetra- to heptamethyleneimino group optionally interrupted by an O or S atom and optionally substituted by up to 2 substituents from the group of C₁₋₄-alkyl, COOH, -COO-C₁₋₄-alkyl, -CH₂OH and -CH₂O-benzyl,
 as well as hydrates or solvates and physiologically usable salts thereof.

35 2. Guanidines according to claim 1 and of the formula

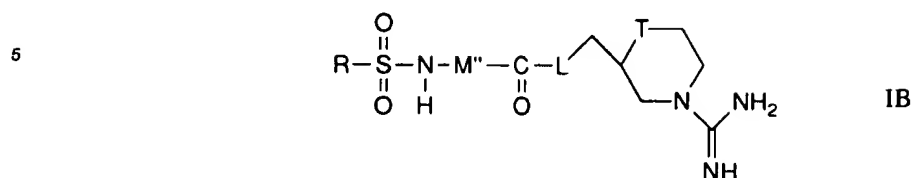


45 wherein

- N(X')-M'- is an isoquinolyne group optionally substituted in the phenyl ring or
 X' is H, -CH₂COOH, -CH₂COO-C₁₋₄-alkyl, -CH₂CO-(tetra- to heptamethyleneimino) or optionally N-mono- or N-di-C₁₋₄-alkylated -CH₂CONH₂ and
 M' is a R'-(CH₂)₁₋₂CH=, R'-COCH₂CH= or -CH(CO-Q')CH₂- group,
 50 Q' is benzylamino, morpholino or tetra- to heptamethyleneimino and
 R, R', L and T have the same significances as in claim 1,
 as well as hydrates or solvents and physiological usable salts thereof.

55 3. Compounds according to claim 2, wherein X' is H and R, M', L and T have the same significances as in claim 2.

4. Guanidines according to claim 1 and of the formula



wherein

M'' is a R''-COCH₂CH=, R'-(CO)₁₋₂NHCH₂CH=, benzyl-OCONHCH₂CH=, -CH₂[R'-(CO)₁₋₂NH]CH-, -CH₂(benzyl-OCONH)CH- or -CH(CO-Q'')CH₂-group,

15 Q'' is a tetra- to heptamethyleneimino group optionally interrupted by an O or S atom and optionally substituted by up to 2 substituents from the group of C₁₋₄-alkyl, COOH, -COO-C₁₋₄-alkyl, -CH₂OH and -CH₂O-benzyl and

R, R', R'', L and T have the same significances as given in claim 1.

20 5. Guanidines according to claim 1, wherein R, L, T, M or -N(X)-M- and X have the same significances as in claim 1, but X is not H.

25 6. Guanidines according to claim 1, wherein R is aryl, especially naphthyl, hydroxynaphthyl, 4-biphenyl, 2-anthryl, iodophenyl, nitrophenyl, benzyloxyphenyl, dimethoxyphenyl, 4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl, 2,4,6-triisopropylphenyl, carboxyphenyl, methoxycarbonylphenyl, benzyloxynaphthyl, phenylsulphonylphenyl, hexahydroazepinoylphenyl or t-butylphenyl.

30 7. Guanidines according to claim 1, wherein R is heteroaryl, especially 3-methyl-8-quinolyl, 5-(1-methyl-5-trifluoromethylpyrazol-3-yl)-2-thienyl or benzothienyl.

8. Guanidines according to claim 1 or 2, wherein R is heterocyclyl, especially 3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolyl.

35 9. Guanidines according to claim 1, wherein -N(X)-M- is isoquinolylene or N-dimethylaminonaphthylsulphonylaminomethylene.

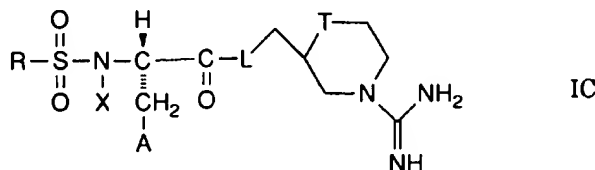
10. Guanidines according to claim 1 or 2, wherein X is H or -CH₂COOH.

40 11. Guanidines according to claim 1, wherein M is a R'-(CH₂)₁₋₂CH= group, especially 3-indolylolethylidene, 2,3-dioxo-1-indolinylethylidene, phenylethylidene, 1,4-dioxo-5H-2,5-benzodiazepin-5-ylethylidene, (fluoro, chloro, iodo, cyano, nitro, amino, carboxy, C₁₋₄-alkoxycarbonyl or hydroxy)-phenylethylidene, cyclohexylpropylidene, decalylethylidene, imidazolylolethylidene, thienylethylidene, (methyl, bromo, fluoro or carboxymethyl)-3-indolylolethylidene, naphthylethylidene, (ethoxycarbonylcarbonylamino, methoxycarbonylethylcarbonylamino, benzyloxycarbonylethylcarbonylamino, ethoxycarbonylamino, benzoylcarbonylamino, carboxybenzoylamino, methoxyethoxyacetamido, acetamido, carboxycarbonylamino, carboxypropionylamino, tolylsulphonamido, iodophenylsulphonamido, carboxyphenylsulphonamido or ethoxycarbonyl(methylamino)phenylethylidene, oxobenzoxazolinylethylidene or 5-bromo- or 5-methyl-2,3-dioxo-1-indolinylethylidene.

50 12. Guanidines according to claim 1, wherein M is a (R' or R'')COCH₂CH= group, especially hexahydroazepinylethylidene, (methoxycarbonyl or carboxy)-pyrrolidinylethylidene, 3,4-dihydro-2(1H)-isoquinolinylethylidene, (nitro, amino, iodo or formamido)benzoylethylidene, morpholino thylidene, heptahydroazocinylethylidene, (ethoxycarbonyl, acetoxymethyl, dimethylcarbamoylethyl, isobutyryloxymethyl or butyryloxymethyl)piperidinylethylidene, 3-methoxycarbonyl-4-oxopiperidinylethylidene or 4-acetoxy-3-ethoxycarbonylpiperidinylethylidene.

55

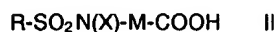
13. Guanidines according to claim 1, wherein M is a $R'-(CO)_{1-2}NHCH_2CH=$ group, especially benzoylcarboxamidoethylidene, thienoylcarboxamidoethylidene, benzoylamido thylidene or benzyloxycarboxamidoethylidene.
14. Guanidines according to claim 1, wherein M is a $-CH_2[R'-(CO)_{1-2}NH]CH-$ group, especially 2-(carboxybenzoylamido)ethylene, 2-(benzyloxybenzoylamido)ethylene, 2-(2-piperidinecarboxamido)ethylene, 2-(hydroxybenzoylamido)ethylene or 2-(aminobenzoylamido)ethylene.
15. Guanidines according to claim 1, wherein M is a $-CH(CO-Q)CH_2-$ group, especially 1-(benzylaminocarbonyl)ethylene, 1-(hexahydroazepinoyl)ethylene, 1-(morpholinoyl)ethylene, 1-(heptahydroazocinoyl)ethylene, 1-[2-(benzyloxymethylmorpholinoyl)]ethylene, 1-[2-(hydroxymethylmorpholinoyl)]ethylene, 1-(2-ethoxycarbonyl-4-methylpiperidinoyl)ethylene, 1-(2-carboxy-4-methylpiperidinoyl)ethylene or 1-(3-carboxyhexahydro-1,4-oxazepinoyl)ethylene.
16. Guanidines according to claim 1, 2 or 6, wherein R is aryl, especially naphthyl or nitro- or iodophenyl, L is NH and the asymmetric C atom in the piperidine or morpholine ring has the S-configuration.
17. Guanidines according to claim 1, 11 or 12 and of the formula



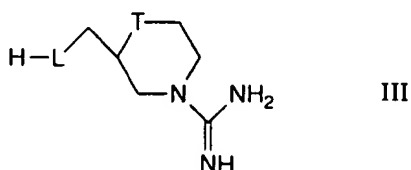
wherein A is aryl, aroyl or heterocyclyl, especially phenyl, nitrophenyl, indolyl, 2,3-dioxo-1-indolyl or aminobenzoyl.

18. Guanidines according to claim 1 or 2 from the following group:
- (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(2-naphthylsulphonamido)-2,3-dioxo-1-indolinepropionamide,
 - (R)-N-[(RS)-1-amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(2-naphthylsulphonamido)-o-nitrohydrocinnamamide,
 - (R)-N-[(RS)-1-amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(o-nitrobenzenesulphonamido)indole-3-propionamide,
 - (R)-N-[(S)-1-amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(p-iodobenzenesulphonamido)indole-3-propionamide,
 - (R)-N-[(S)-1-amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(p-iodobenzenesulphonamido)-p-nitrohydrocinnamamide,
 - (R)-N-[(RS)-1-amidino-3-piperidinylmethyl]-3-(o-aminobenzoyl)-(2-naphthylsulphonamido)-propionamide,
 - N-[(R)- α -[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]methylcarbamoyl]phenethyl]-N-(2-naphthylsulphonyl)glycine,
 - (R)-N-[(S)-1-amidino-3-piperidinylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2-(2-naphthylsulphonyl)-3-isoquinolinecarboxamide,
 - (S)-N-[(RS)-1-amidino-3-piperidinylmethyl]hexahydro- β -(2-naphthylsulphonamido)- γ -oxo-1H-1-azepinebutyramide,
 - (R)-N-[(S)-1-amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(2-naphthylsulphonamido)-2,3-dioxo-1-indolinepropionamide,
 - 4'-[(R)-2-[[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]methyl]carbamoyl]-2-(2-naphthylsulphonamido)ethyl]oxanilic acid,
 - (S)-N-[[[(RS)-1-amidino-3-piperidinyl]methyl]hexahydro- β -2-naphthylsulphonamido- γ -oxo-1(2H)-azocinebutyramide,
 - (2RS,4R)-1-[N⁴-[[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]methyl]-N²-(2-naphthylsulphonyl)-L-asparaginy]-4-methyl-2-piperidinecarboxylic acid,
 - 4'-[(R)-2-[[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]methyl]carbamoyl]-2-(2-naphthylsulphonamido)ethyl]-succinanilidic acid.
19. Compounds according to any one of claims 1-18 for use as medicaments, especially as inhibitors of platelet aggregation induced by thrombin and of the clotting of fibrinogen in blood plasma.

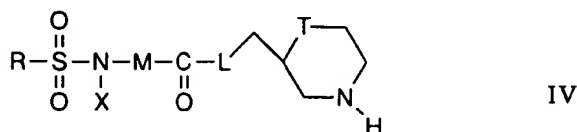
20. A process for the manufacture of the compounds according to any one of claims 1-18, characterized by
a) reacting an acid of the formula



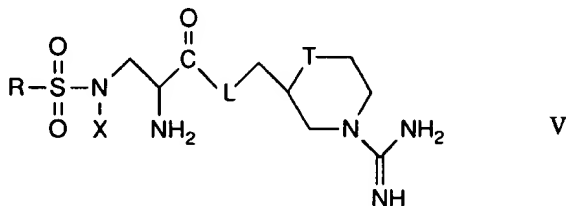
with intermediary protection of a carboxy group present in the group X, R or M with an amine or alcohol of the formula



or a salt thereof, or
b) reacting a compound of the formula



with an amidinating reagent, or
c) reacting an amine of the formula



with an acid of the formula $R'-COOH$ or a functional derivative thereof, and

d) if desired, functionally modifying a reactive group present in the group M in a compound of formula I, and

e) if desired, converting a compound of formula I into a physiologically acceptable salt or converting a salt of a compound of formula I into the free acid or base.

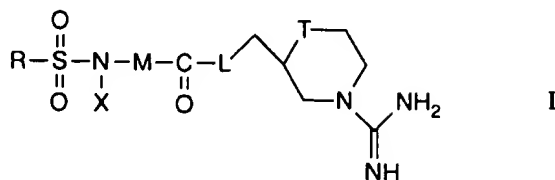
21. A pharmaceutical preparation containing a compound according to any one of claims 1-18 as the active ingredient.

22. The use of a compound according to any one of claims 1-18 for the manufacture of medicaments for the treatment or prophylaxis of illnesses which are caused by thrombin-induced platelet aggregation or the clotting of fibrinogen in blood plasma.

23. The compounds of formulae III, IV and V in accordance with claim 20.

Claims for the following Contracting State : ES

1. A process for the manufacture of guanidines of the formula

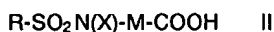


wherein

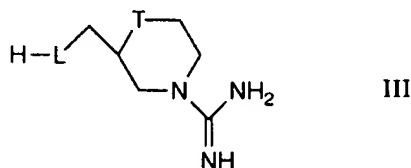
- 15 R is aryl, heteroaryl or heterocyclyl,
 T is CH₂ or O,
 L is NH or O and
 -N(X)-M- is a -N(SO₂-R^o)-CH₂- group or an isoquinolyne group optionally substituted in the phenyl ring and
 R^o has the same significance as R or
 20 X is H, -CH₂COOH, -CH₂COO-C₁₋₄-alkyl, -CH₂CO-(tetra- to heptamethyleneimino) or optionally N-mono- or N-di-C₁₋₄-alkylated -CH₂CONH₂ and
 M is a R'-(CH₂)₁₋₂CH=, R'-COCH₂CH=, R''-COCH₂CH=, R'-(CO)₁₋₂NHCH₂CH=, benzyl-OCONHCH₂CH=, -CH₂[R'-(CO)₁₋₂NH]CH-, -CH₂(benzyl-OCONH)CH- or -CH(CO-Q)CH₂- group,
 25 R' is aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocyclyl,
 R'' is tetra- to heptamethyleneimino optionally carrying up to 2 substituents from the group of oxo, -COO-C₁₋₄-alkyl, -(CH₂)₀₋₁OH, -(CH₂)₀₋₁OCO-C₁₋₄-alkyl and optionally mono- or di-C₁₋₄-alkylated carbamoyl and
 Q is benzylamino or a tetra- to heptamethyleneimino group optionally interrupted by an O or S atom and optionally substituted by up to 2 substituents from the group of C₁₋₄-alkyl, COOH, -COO-C₁₋₄-alkyl, -CH₂OH and -CH₂O-benzyl,
- 30

as well as hydrates or solvates and physiologically usable salts thereof, characterized by

a) reacting an acid of the formula

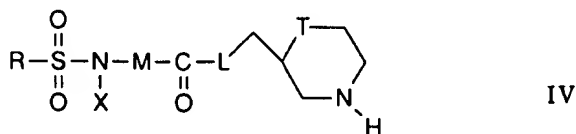


with intermediary protection of a carboxy group present in the group X, R or M with an amine or alcohol of the formula

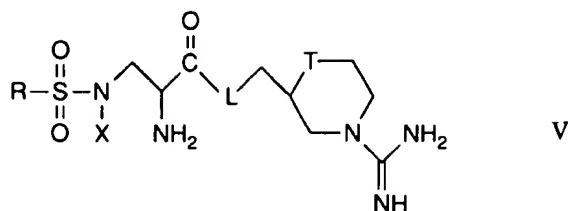


or a salt thereof, or

b) reacting a compound of the formula

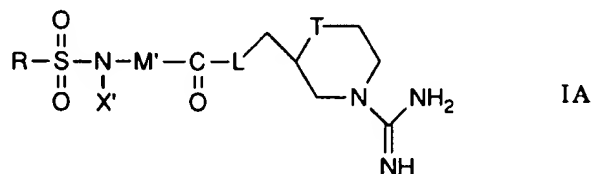


with an amidinating reagent, or
c) reacting an amine of the formula



with an acid of the formula $\text{R}'\text{-COOH}$ or a functional derivative thereof, and
d) if desired, functionally modifying a reactive group present in the group M in a compound of formula I, and
e) if desired, converting a compound of formula I into a physiologically acceptable salt or converting a salt of a compound of formula I into the free acid or base.

2. A process according to claim 1 for the manufacture of guanidines of the formula

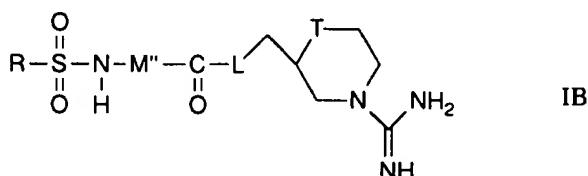


wherein

- 30 $-\text{N}(\text{X}')\text{-M}'$ is an isoquinolylene group optionally substituted in the phenyl ring or
 X' is H, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{COO-C}_{1-4}\text{-alkyl}$, $-\text{CH}_2\text{CO-(tetra- to heptamethyleneimino)}$
or optionally N-mono- or N-di- $\text{C}_{1-4}\text{-alkylated -CH}_2\text{CONH}_2$ and
35 M' is a $\text{R}'\text{-(CH}_2\text{)}_{1-2}\text{CH=}$, $\text{R}'\text{-COCH}_2\text{CH=}$ or $-\text{CH}(\text{CO-Q}')\text{CH}_2\text{-}$ group,
 Q' is benzylamino, morpholino or tetra- to heptamethyleneimino and
 R, R', L and T have the same significances as in claim 1,
as well as hydrates or solvents and physiological usable salts thereof.

3. A process according to claim 2, wherein X' is H and R, M', L and T have the same significances as in claim 2.

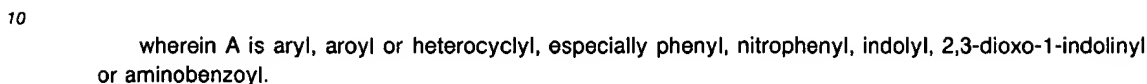
4. A process according to claim 1 for the manufacture of guanidines of the formula



wherein

- 50 M'' is a $\text{R}''\text{-COCH}_2\text{CH=}$, $\text{R}'\text{-(CO)}_{1-2}\text{NHCH}_2\text{CH=}$, benzyl-OCONHCH₂CH=,
 $-\text{CH}_2[\text{R}'\text{-(CO)}_{1-2}\text{NH}]\text{CH-}$, $-\text{CH}_2(\text{benzyl-OCONH})\text{CH-}$ or $-\text{CH}(\text{CO-Q}'')\text{CH}_2\text{-}$
group,
55 Q'' is a tetra- to heptamethyleneimino group optionally interrupted by an O or S
atom and optionally substituted by up to 2 substituents from the group of
 $\text{C}_{1-4}\text{-alkyl}$, COOH , $-\text{COO-C}_{1-4}\text{-alkyl}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$ and $-\text{CH}_2\text{O-benzyl}$ and
 $\text{R, R', R'', L and T}$ have the same significances as given in claim 1.

5. A process according to claim 1, wherein R, L, T, M or -N(X)-M- and X have the same significances as in claim 1, but X is not H.
6. A process according to claim 1, wherein R is aryl, especially naphthyl, hydroxynaphthyl, 4-biphenyl, 2-anthryl, iodophenyl, nitrophenyl, benzyloxyphenyl, dimethoxyphenyl, 4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl, 2,4,6-triisopropylphenyl, carboxyphenyl, methoxycarbonylphenyl, benzyloxynaphthyl, phenylsulphonylphenyl, hexahydroazepinoylphenyl or t-butylphenyl.
7. A process according to claim 1, wherein R is heteroaryl, especially 3-methyl-8-quinolyl, 5-(1-methyl-5-trifluoromethylpyrazol-3-yl)-2-thienyl or benzothienyl.
8. A process according to claim 1 or 2, wherein R is heterocyclyl, especially 3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolyl.
9. A process according to claim 1, wherein -N(X)-M- is isoquinolylene or N-dimethylaminonaphthylsulphonylaminomethylene.
10. A process according to claim 1 or 2, wherein X is H or -CH₂COOH.
11. A process according to claim 1, wherein M is a R'-(CH₂)₁₋₂CH= group, especially 3-indolyloethylidene, 2,3-dioxo-1-indolinylethylidene, phenethylidene, 1,4-dioxo-5H-2,5-benzodiazepin-5-ylethylidene, (fluoro, chloro, iodo, cyano, nitro, amino, carboxy, C₁₋₄-alkoxycarbonyl or hydroxy)-phenethylidene, cyclohexylpropylidene, decalyloethylidene, imidazolylethylidene, thienylethylidene, (methyl, bromo, fluoro or carboxymethyl)-3-indolyloethylidene, naphthylethylidene, (ethoxycarbonylcarbonylamino, methoxycarbonylethylcarbonylamino, benzyloxycarbonylethylcarbonylamino, ethoxycarbonylamino, benzoylcarbonylamino, carboxybenzoylamino, methoxyethoxyacetamido, acetamido, carboxycarbonylamino, carboxypropionylamino, tolylsulphonamido, iodophenylsulphonamido, carboxyphenylsulphonamido or ethoxycarbonylmethylamino)phenethylidene, oxobenzoxazolinethylidene or 5-bromo- or 5-methyl-2,3-dioxo-1-indolinylethylidene.
12. A process according to claim 1, wherein M is a (R' or R'')COCH₂CH= group, especially hexahydroazepinoylethylidene, (methoxycarbonyl or carboxy)-pyrrolidinoyloethylidene, 3,4-dihydro-2(1H)-isoquinolinoyloethylidene, (nitro, amino, iodo or formamido)benzoyloethylidene, morpholinoethylidene, heptahydroazocinoyloethylidene, (ethoxycarbonyl, acetoxymethyl, dimethylcarbamoyl, isobutyryloxymethyl or butyryloxymethyl)piperidinoyloethylidene, 3-methoxycarbonyl-4-oxopiperidinoyloethylidene or 4-acetoxy-3-ethoxycarbonylpiperidinoyloethylidene.
13. A process according to claim 1, wherein M is a R'-(CO)₁₋₂NHCH₂CH= group, especially benzoylcarboxamidoethylidene, thienoylcarboxamidoethylidene, benzoylamidoethylidene or benzyloxycarboxamidoethylidene.
14. A process according to claim 1, wherein M is a -CH₂[R'-(CO)₁₋₂NH]CH- group, especially 2-(carboxybenzoylamido)ethylene, 2-(benzyloxybenzoylamido)ethylene, 2-(2-piperidinecarboxamido)-ethylene, 2-(hydroxybenzoylamido)ethylene or 2-(aminobenzoylamido)ethylene.
15. A process according to claim 1, wherein M is a -CH(CO-Q)CH₂- group, especially 1-(benzylaminocarbonyl)ethylene, 1-(hexahydroazepinoyl)ethylene, 1-(morpholinoyl)ethylene, 1-(heptahydroazocinoyl)-ethylene, 1-[2-(benzyloxymethylmorpholinoyl)]ethylene, 1-[2-(hydroxymethylmorpholinoyl)]ethylene, 1-(2-ethoxycarbonyl-4-methylpiperidinoyl)ethylene, 1-(2-carboxy-4-methylpiperidinoyl)ethylene or 1-(3-carboxyhexahydro-1,4-oxazepinoyl)ethylene.
16. A process according to claim 1, 2 or 6, wherein R is aryl, especially naphthyl or nitro- or iodophenyl, L is NH and the asymmetric C atom in the piperidine or morpholine ring has the S-configuration.

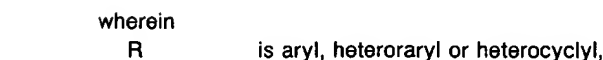


18. A process according to claim 1 or 2 for the manufacture of guanidines within the following group:
- (R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(2-naphthylsulphonamido)-2,3-dioxo-1-indolinepropionamide,
(R)-N-[(RS)-1-amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(2-naphthylsulphonamido)-o-nitrohydrocinnamamide,
(R)-N-[(RS)-1-amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(o-nitrobenzenesulphonamido)indole-3-propionamide,
(R)-N-[(S)-1-amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(p-iodobenzenesulphonamido)indole-3-propionamide,
(R)-N-[(S)-1-amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(p-iodobenzenesulphonamido)-p-nitrohydrocinnamamide,
(R)-N-[(RS)-1-amidino-3-piperidinylmethyl]-3-(o-aminobenzoyl)-(2-naphthylsulphonamido)-propionamide,
N-[(R)- α -[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]methylcarbonyl]phenethyl]-N-(2-naphthylsulphonyl)glycine,
(R)-N-[(S)-1-amidino-3-piperidinylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2-(2-naphthylsulphonyl)-3-isoquinolinecarboxamide,
(S)-N-[(RS)-1-amidino-3-piperidinylmethyl]hexahydro- β -(2-naphthylsulphonamido)- γ -oxo-1H-1-azepinebutyramide,
(R)-N-[(S)-1-amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(2-naphthylsulphonamido)-2,3-dioxo-1-indolinepropionamide,
4'-[(R)-2-[[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]methyl]carbonyl]-2-(2-naphthylsulphonamido)ethyl]oxanilic acid,
(S)-N-[(RS)-1-amidino-3-piperidinyl]methyl]hexahydro- β -2-naphthylsulphonamido- γ -oxo-1(2H)-azocinebutyramide,
(2RS,4R)-1-[N⁴-[[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]methyl]-N²-(2-naphthylsulphonyl)-L-asparaginy]-4-methyl-2-piperidinecarboxylic acid,
4'-[(R)-2-[[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]methyl]carbonyl]-2-(2-naphthylsulphonamido)ethyl]-succinanilidic acid.

- 40 19. The use of a compound according to any one of claims 1-18 for the manufacture of medicaments for the treatment or prophylaxis of illnesses which are caused by thrombin-induced platelet aggregation or the clotting of fibrinogen in blood plasma.

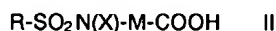
Claims for the following Contracting State : GR

- 1. A process for the manufacture of guanidines of the formula**

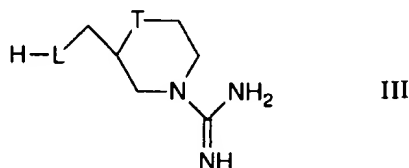


- T is CH₂ or O,
 L is NH or O and
 -N(X)-M- is a -N(SO₂-R⁰)-CH₂- group or an isoquinolyne group optionally substituted in the
 5 R⁰ has the same significance as R or
 X is H, -CH₂COOH, -CH₂COO-C₁₋₄-alkyl, -CH₂CO-(tetra- to heptamethyleneimino) or
 optionally N-mono- or N-di-C₁₋₄-alkylated -CH₂CONH₂ and
 M is a R'-(CH₂)₁₋₂CH=, R'-COCH₂CH=, R''-COCH₂CH=, R'-(CO)₁₋₂NHCH₂CH=, ben-
 10 zyl-OCONHCH₂CH=, -CH₂[R'-(CO)₁₋₂NH]CH-, -CH₂(benzyl-OCONH)CH- or -CH(CO-
 Q)CH₂- group,
 R' is aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocyclyl,
 R'' is tetra- to heptamethyleneimino optionally carrying up to 2 substituents from the group
 of oxo, -COO-C₁₋₄-alkyl, -(CH₂)₀₋₁OH, -(CH₂)₀₋₁OCO-C₁₋₄-alkyl and optionally mono-
 or di-C₁₋₄-alkylated carbamoyl and
 15 Q is benzylamino or a tetra- to heptamethyleneimino group optionally interrupted by an O
 or S atom and optionally substituted by up to 2 substituents from the group of C₁₋₄-
 alkyl, COOH, -COO-C₁₋₄-alkyl, -CH₂OH and -CH₂O-benzyl,

as well as hydrates or solvates and physiologically usable salts thereof, characterized by
 a) reacting an acid of the formula

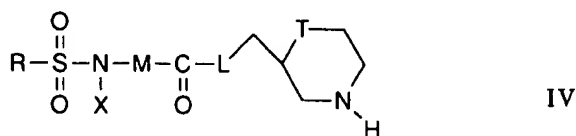


with intermediary protection of a carboxy group present in the group X, R or M with an amine or
 alcohol of the formula



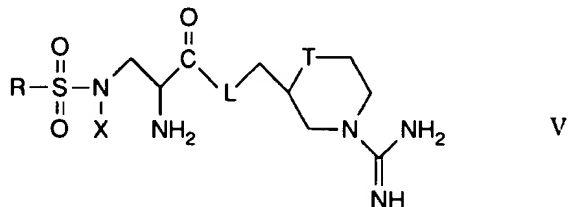
or a salt thereof, or

b) reacting a compound of the formula



with an amidinating reagent, or

c) reacting an amine of the formula

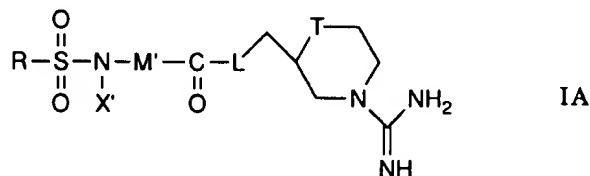


with an acid of the formula R'-COOH or a functional derivative thereof, and

d) if desired, functionally modifying a reactive group present in the group M in a compound of
 formula I, and

e) if desired, converting a compound of formula I into a physiologically acceptable salt or converting a salt of a compound of formula I into the free acid or base.

2. A process according to claim 1 for the manufacture of guanidines of the formula

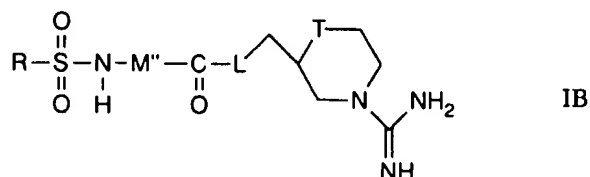


wherein

- 15 $-\text{N}(\text{X}')-\text{M}'-$ is an isoquinolylene group optionally substituted in the phenyl ring or
 X' is H, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{COO}-\text{C}_{1-4}\text{-alkyl}$, $-\text{CH}_2\text{CO}-(\text{tetra- to heptamethyleneimino})$
or optionally N-mono- or N-di- $\text{C}_{1-4}\text{-alkylated}$ $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ and
 M' is a $\text{R}'-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CH}=\text{}$, $\text{R}'-\text{COCH}_2\text{CH}=\text{}$ or $-\text{CH}(\text{CO}-\text{Q}')\text{CH}_2-$ group,
 Q' is benzylamino, morpholino or tetra- to heptamethyleneimino and
20 R , R' , L and T have the same significances as in claim 1,
as well as hydrates or solvents and physiological usable salts thereof.

3. A process according to claim 2, wherein X' is H and R , M' , L and T have the same significances as in claim 2.

4. A process according to claim 1 for the manufacture of guanidines of the formula



wherein

- 35 M'' is a $\text{R}''-\text{COCH}_2\text{CH}=\text{}$, $\text{R}''-(\text{CO})_{1-2}\text{NHCH}_2\text{CH}=\text{}$, benzyl- $\text{OCONHCH}_2\text{CH}=\text{}$,
 $-\text{CH}_2[\text{R}''-(\text{CO})_{1-2}\text{NH}]\text{CH}-$, $-\text{CH}_2(\text{benzyl-OCONH})\text{CH}-$ or $-\text{CH}(\text{CO}-\text{Q}'')\text{CH}_2-$
group,
40 Q'' is a tetra- to heptamethyleneimino group optionally interrupted by an O or S
atom and optionally substituted by up to 2 substituents from the group of
 $\text{C}_{1-4}\text{-alkyl}$, COOH , $-\text{COO}-\text{C}_{1-4}\text{-alkyl}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$ and $-\text{CH}_2\text{O-benzyl}$ and
 R , R' , R'' , L and T have the same significances as given in claim 1.

- 45 5. A process according to claim 1, wherein R , L , T , M or $-\text{N}(\text{X})-\text{M}-$ and X have the same significances as in claim 1, but X is not H.

6. A process according to claim 1, wherein R is aryl, especially naphthyl, hydroxynaphthyl, 4-biphenyl, 2-anthryl, iodophenyl, nitrophenyl, benzyloxyphenyl, dimethoxyphenyl, 4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl, 2,4,6-triisopropylphenyl, carboxyphenyl, methoxycarbonylphenyl, benzyloxynaphthyl, phenylsulphonyl-phenyl, hexahydroazepinoylphenyl or t-butylphenyl.

7. A process according to claim 1, wherein R is heteroaryl, especially 3-methyl-8-quinolyl, 5-(1-methyl-5-trifluoromethylpyrazol-3-yl)-2-thienyl or benzothienyl.

8. A process according to claim 1 or 2, wherein R is heterocyclyl, especially 3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolyl.

9. A process according to claim 1, wherein -N(X)-M- is isoquinolyne or N-dimethylaminonaphthylsulphonylaminomethylene.

10. A process according to claim 1 or 2, wherein X is H or -CH₂COOH.

11. A process according to claim 1, wherein M is a R'-(CH₂)₁₋₂CH= group, especially 3-indolyethylidene, 2,3-dioxo-1-indolinyethylidene, phenethylidene, 1,4-dioxo-5H-2,5-benzodiazepin-5-ylethylidene, (fluoro, chloro, iodo, cyano, nitro, amino, carboxy, C₁₋₄-alkoxycarbonyl or hydroxy)-phenethylidene, cyclohexylpropylidene, decalyethylidene, imidazolyethylidene, thienylethylidene, (methyl, bromo, fluoro or carboxymethyl)-3-indolyethylidene, naphthylethylidene, (ethoxycarbonylcarbonylamino, methoxycarbonylcarbonylamino, benzyloxycarbonylcarbonylamino, ethoxycarbonylamino, benzoylcarbonylamino, carboxybenzoylamino, methoxyethoxyacetamido, acetamido, carboxycarbonylamino, carboxypropionylamino, tolylsulphonamido, iodophenylsulphonamido, carboxyphenylsulphonamido or ethoxycarbonylmethylamino)phenethylidene, oxobenzoxazolinethylidene or 5-bromo- or 5-methyl-2,3-dioxo-1-indolinyethylidene.

12. A process according to claim 1, wherein M is a (R' or R'')(COCH₂CH= group, especially hexahydroazepinoyl ethylidene, (methoxycarbonyl or carboxy)-pyrrolidinoyl ethylidene, 3,4-dihydro-2(1H)-isoquinolinoyl ethylidene, (nitro, amino, iodo or formamido)benzoyl ethylidene, morpholinoethylidene, heptahydroazocinoyl ethylidene, (ethoxycarbonyl, acetoxymethyl, dimethylcarbamoyl, isobutyryloxymethyl or butyryloxymethyl)piperidinoyl ethylidene, 3-methoxycarbonyl-4-oxopiperidinoyl ethylidene or 4-acetoxy-3-ethoxycarbonylpiperidinoyl ethylidene.

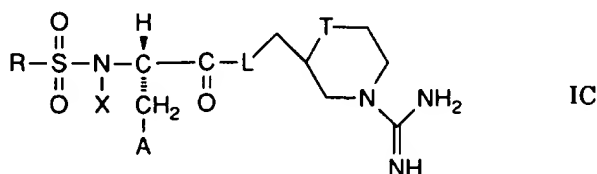
13. A process according to claim 1, wherein M is a R'-(CO)₁₋₂NHCH₂CH= group, especially benzoylcarboxamidoethylidene, thienoylcarboxamidoethylidene, benzoylamidoethylidene or benzyloxycarboxamidoethylidene.

14. A process according to claim 1, wherein M is a -CH₂[R'-(CO)₁₋₂NH]CH- group, especially 2-(carboxybenzoylamido)ethylene, 2-(benzyloxybenzoylamido)ethylene, 2-(2-piperidinecarboxamido)-ethylene, 2-(hydroxybenzoylamido)ethylene or 2-(aminobenzoylamido)ethylene.

15. A process according to claim 1, wherein M is a -CH(CO-Q)CH₂- group, especially 1-(benzylaminocarbonyl)ethylene, 1-(hexahydroazepinoyl)ethylene, 1-(morpholinoyl)ethylene, 1-(heptahydroazocinoyl)ethylene, 1-[2-(benzyloxymethylmorpholinoyl)]ethylene, 1-[2-(hydroxymethylmorpholinoyl)]ethylene, 1-(2-ethoxycarbonyl-4-methylpiperidinoyl)ethylene, 1-(2-carboxy-4-methylpiperidinoyl)ethylene or 1-(3-carboxyhexahydro-1,4-oxazepinoyl)ethylene.

16. A process according to claim 1, 2 or 6, wherein R is aryl, especially naphthyl or nitro- or iodophenyl, L is NH and the asymmetric C atom in the piperidine or morpholine ring has the S-configuration.

17. A process according to claim 1, 11 or 12 for the manufacture of guanidines of the formula



wherein A is aryl, aroyl or heterocyclyl, especially phenyl, nitrophenyl, indolyl, 2,3-dioxo-1-indolyl or aminobenzoyl.

18. A process according to claim 1 or 2 for the manufacture of guanidines from the following group:

(R)-N-[(RS)-1-Amidino-3-piperidinylmethyl]-α-(2-naphthylsulphonamido)-2,3-dioxo-1-indolinepropionamide,

(R)-N-[(RS)-1-amidino-3-piperidinylmethyl]-α-(2-naphthylsulphonamido)-o-nitrohydrocinnamamide,

(R)-N-[(RS)-1-amidino-3-piperidinylmethyl]-α-(o-nitrobenzenesulphonamido)indole-3-propionamide,

(R)-N-[(S)-1-amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(p-iodobenzenesulphonamido)indole-3-propionamid ,
 (R)-N-[(S)-1-amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(p-iodobenzenesulphonamido)-p-nitrohydrocinnamamide,
 (R)-N-[(RS)-1-amidino-3-piperidinylmethyl]-3-(o-aminobenzoyl)-(2-naphthylsulphonamido)-propionamide,
 N-[(R)- α -[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]methyl]carbonyl]phenethyl]-N-(2-naphthylsulphonyl)glycine,
 (R)-N-[(S)-1-amidino-3-piperidinylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2-(2-naphthylsulphonyl)-3-isoquinolinecarboxamide,
 (S)-N-[(RS)-1-amidino-3-piperidinylmethyl]hexahydro- β -(2-naphthylsulphonamido)- γ -oxo-1H-1-azepinebutyramide,
 (R)-N-[(S)-1-amidino-3-piperidinylmethyl]- α -(2-naphthylsulphonamido)-2,3-dioxo-1-indolinepropionamide,
 4'-[(R)-2-[[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]methyl]carbonyl]-2-(2-naphthylsulphonamido)ethyl]oxanilic acid,
 (S)-N-[[[(RS)-1-amidino-3-piperidinyl]methyl]hexahydro- β -2-naphthylsulphonamido- γ -oxo-1(2H)-azocinebutyramide,
 (2RS,4R)-1-[N⁴-[[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]methyl]-N²-(2-naphthylsulphonyl)-L-asparaginy]-4-methyl-2-piperidinecarboxylic acid,
 4'-[(R)-2-[[[(S)-1-amidino-3-piperidinyl]methyl]carbonyl]-2-(2-naphthylsulphonamido)ethyl]-succinanilidic acid.

19. A process for the manufacture of pharmaceutical preparations, especially for use as medicaments, particularly as inhibitors of platelet aggregation induced by thrombin and of the clotting of fibrinogen in blood plasma, characterized by bringing a guanidine according to claims 1-18 or a salt thereof into a galenical form.

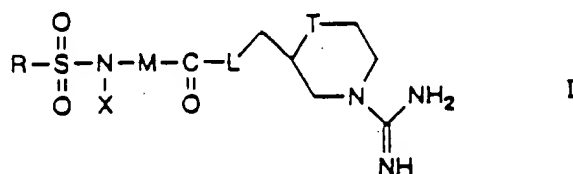
20. The use of a compound according to any one of claims 1-18 for the manufacture of medicaments for the treatment or prophylaxis of illnesses which are caused by thrombin-induced platelet aggregation or the clotting of fibrinogen in blood plasma.

21. The compounds of formulae III, IV and V in accordance with claim 20.

Revendications

Revendications pour les Etats contractants suivants : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Guanidines de formule



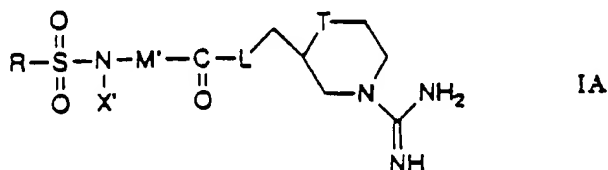
où

R représente un aryle, un hétéroaryle ou un hétérocyclyle,
 T représente CH₂ ou O,
 L représente NH ou O, et
 -N(X)-M- représente un groupe -N(SO₂-R^o)-CH₂- ou un groupe isoquinolylène éventuellement substitué dans le cycle du phényle, et
 R^o a la même signification que R, ou
 X représente H, -CH₂COOH, -CH₂COO-alkyle en C₁₋₄-, -CH₂CO-(de tétra-à h ptaméthylèneimino) ou -CH₂CONH₂, éventuellement alkylé sur N par un ou deux alkyl s en C₁₋₄, et
 M représente un groupe R'-(CH₂)₁₋₂CH=, R'-COCH₂CH=, R''-COCH₂CH=, R'-(CO)-₁₋₂NHCH₂CH=, benzyl-OCONHCH₂CH=, -CH₂[R'-(CO)₁₋₂NH]CH-, -CH₂(benzyl-OCONH)CH- ou -CH(CO-Q)CH₂-,

R' représente un aryle, un hétéroaryle, le cycloalkyle ou un hétérocyclyle,
 R'' représente le tétra- jusqu'à heptaméthylèneimino ayant éventuellement jusqu'à 2 substituants choisis dans le groupe formé par l'oxo, -COO-alkyle en C₁₋₄, -(CH₂)₀₋₁OH, -(CH₂)₀₋₁OCO-alkyle en C₁₋₄ et le carbamoyle éventuellement alkylé par un ou deux alkyles en C₁₋₄, et
 Q représente le benzylamino ou un groupe de tétra à heptaméthylèneimino éventuellement interrompu par un atome de O ou de S et éventuellement substitué par jusqu'à 2 substituants choisis dans le groupe constitué par les alkyles en C₁₋₄, COOH, -COO-alkyle en C₁₋₄, -CH₂OH et -CH₂O-benzyle,

ainsi que leurs hydrates ou leurs solvates et leurs sels physiologiquement utilisables.

2. Guanidines selon la revendication 1 et selon la formule



dans laquelle

-N(X')-M-
 X'

est un groupe isoquinolylène éventuellement substitué dans le cycle du phényle, ou représente H, -CH₂COOH, -CH₂COO-alkyle en C₁₋₄, -CH₂CO-(de tétra- à heptaméthylèneimino) ou -CH₂CONH₂ éventuellement alkylé sur N par un ou deux alkyles en C₁₋₄, et

M'

représente un groupe R'-(CH₂)₁₋₂CH=, R'-COCH₂CH= ou -CH(CO-Q')CH₂-,

Q'

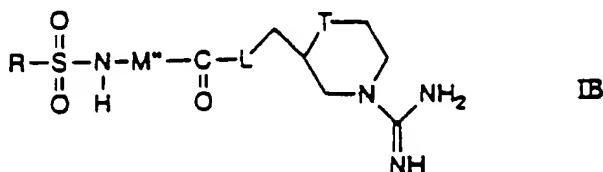
représente le benzylamino, le morpholino ou le tétra- jusqu'à heptaméthylèneimino, et

R, R' L et T ont les mêmes significations que dans la revendication 1,

ainsi que leurs hydrates ou leurs solvates et leurs sels physiologiquement utilisables.

3. Composés selon la revendication 2, où X' est H, et R, M', L et T ont les mêmes significations que dans la revendication 2.

4. Guanidines selon la revendication 1 et selon la formule



où

M''

représente un groupe R''-COCH₂CH=, R'-(CO)₁₋₂NHCH₂CH=, benzyl-OCONHCH₂CH=, -CH₂[R'-(CO)₁₋₂NH]CH=, -CH₂(benzyl-OCONH)CH= ou -CH(CO-Q'')CH₂-,

Q''

représente un groupe de tétra- à heptaméthylèneimino éventuellement interrompu par un atome de O ou de S et éventuellement substitué par jusqu'à 2 substituants choisis dans le groupe constitué par les alkyles en C₁₋₄, COOH, -COO-alkyle en C₁₋₄, -CH₂OH et -CH₂O-benzyle, et

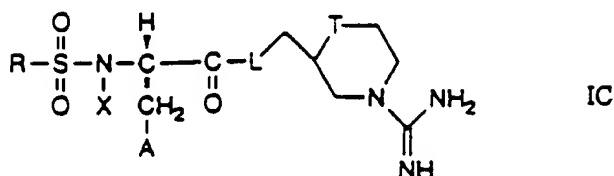
R, R', R'', L et T

ont les mêmes significations que dans la revendication 1.

5. Guanidines selon la revendication 1, où R, L, T, M ou -N(X)-M- et X ont les mêmes significations que dans la revendication 1, mais X n'est pas H.

6. Guanidines selon la revendication 1, où R est un aryle, en particulier le naphtyle, l'hydroxynaphtyle, le 4-biphényle, le 2-anthryle, le iodophényle, le nitrophényle, le berryloxyphényle, le diméthoxyphényle, le 4-méthoxy-, 2,3,6-triméthylphényle, le 2,4,6-triisopropylphényle, le carboxyphényle, le méthoxycarbonylphényle, le benzyloxynaphtyle, le phénylsulfonylphényle, l'hexahydroazépinoylphényle ou le t-butylphényle.
7. Guanidines selon la revendication 1, où R est un hétéroaryle, en particulier le 3-méthyl-8-quinolyne, le 5-(1-méthyl-5-trifluorométhylpyrazole-3-yl)-2-thiényne ou le benzothiényne.
8. Guanidines selon la revendication 1 ou 2, où R est un hétérocyclyle, en particulier le 3-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-8-quinolyne.
9. Guanidines selon la revendication 1, où -N(X)-M est l'isoquinolylène ou le N-diméthylaminonaphtylsulfonyl-aminométhylène.
10. Guanidines selon la revendication 1 ou 2, où X est H ou -CH₂COOH.
11. Guanidines selon la revendication 1, où M est un groupe R'-(CH₂)₁₋₂CH=, en particulier le 3-indolyléthylidène, le 2,3-dioxo-1-indolyléthylidène, le phénéthylidène, le 1,4-dioxo-5H-2,5-benzodiazépine-5-yléthylidène, le (fluoro, chloro, iodo, cyano, nitro, amino, carboxy, alcoxy en C₁₋₄-carbonyle ou hydroxy)phénéthylidène, le cyclohexylpropylidène, le décalyléthylidène, l'imidazolyléthylidène, le thiényléthylidène, le (méthyl, bromo, fluoro ou carboxyméthyl)-3-indolyléthylidène le naphtyléthylidène, le (éthoxycarbonylcarbonylamino, méthoxycarbonyléthylcarbonylamino, benzyloxycarbonyléthylcarbonylamino, éthoxycarbonylamino, benzoylcarbonylamino, carboxybenzoylamino, méthoxyéthoxyacétamido, acétamido, carboxycarbonylamino, carboxypropionylamino, tolylsulfonamido, iodophénylsulfonamido, carboxyphénylsulfonamido ou éthoxycarbonylméthylamino)phénéthylidène, l'oxobenzoxazolinéthylidène ou le 5-bromo- ou 5-méthyl-2,3-dioxo-1-indolyléthylidène.
12. Guanidines selon la revendication 1, où M est un groupe (R' ou R'')COCH₂CH=, en particulier l'hexahydroazépinoyléthylidène, le (méthoxycarbonyl ou carboxy)pyrrolidinoyléthylidène, le 3,4-dihydro-2(1H)-isoquinoléinoyléthylidène, le (nitro, amino, iodo ou formamido)benzoyléthylidène, le morpholinoéthylidène, l'heptahydroazocinoyléthylidène, le (éthoxycarbonyl, acétoxyméthyl, diméthylcarbamoyle, isobutyryloxyméthyl ou butyryloxyméthyl)pipéridinoyléthylidène, le 3-méthoxycarbonyl-4-oxopipéridinoyléthylidène ou le 4-acétoxy-3-éthoxycarbonylpipéridinoyléthylidène.
13. Guanidines selon la revendication 1, où M est un groupe R'-(CO)₁₋₂NHCH₂CH=, en particulier le benzoylcarboxamidoéthylidène, le thiénylcarboxamidoéthylidène, le benzoylamidoéthylidène ou le benzyloxycarboxamidoéthylidène.
14. Guanidines selon la revendication 1, où M est un groupe -CH₂[R'-(CO)₁₋₂NH]CH=, en particulier le 2-(carboxybenzoylamido)éthylène, le 2-(benzyloxybenzoylamido)éthylène, le 2-(2-pipéridinecarboxamido)éthylène, le 2-(hydroxybenzoylamido)éthylène ou le 2-(aminobenzoylamido)éthylène.
15. Guanidines selon la revendication 1, où M est un groupe -CH(CO-Q)CH₂-, en particulier le 1-(benzylaminocarbonyl)éthylène, le 1-(hexahydroazépinoyl)-éthylène, le 1-(morpholinoyl)éthylène, le 1-(heptahydroazocinoyl)éthylène, le 1-[2-(benzyloxyméthylmorpholinoyl)]éthylène, le 1-[2-(hydroxyméthylmorpholinoyl)]éthylène, le 1-(2-éthoxycarbonyl-4-méthylpipéridinoyl)éthylène, le 1-(2-carboxy-4-méthylpipéridinoyl)éthylène ou le 1-(3-carboxyhexahydro-1,4-oxazépinoyl)éthylène.
16. Guanidines selon la revendication 1, 2 ou 6, où R est un aryle, en particulier le naphtyle ou le nitro- ou iodophényle, L est NH, et où l'atome de C asymétrique dans le cycle de la pipéridine ou de la morpholine a la configuration S.

17. Guanidines selon la revendication 1, 11 ou 12 et selon la formule



où A est un aryle, un aroyle ou un hétérocyclyle, en particulier le phényle, le nitrophényle, l'indolyle, le 2,3-dioxo-1-indolyle ou l'aminobenzoyl.

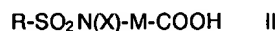
18. Guanidines selon la revendication 1 ou 2, choisies à partir du groupe des composés suivants :

- le (R)-N-[(RS)-1-amidino-3-pipéridinylméthyl]-α-(2-naphtylsulfonamido)-2,3-dioxo-1-indolinepropionamide,
 - le (R)-N-[(RS)-1-amidino-3-pipéridinylméthyl]-α-(2-naphtylsulfonamido)-o-nitrohydrocinnamamide,
 - le (R)-N-[(RS)-1-amidino-3-pipéridinylméthyl]-α-(o-nitrobenzènesulfonamido)indole-3-propionamide,
 - le (R)-N-[(S)-1-amidino-3-pipéridinylméthyl]-α-(p-iodobenzènesulfonamido)-indole-3-propionamide,
 - le (R)-N-[(S)-1-amidino-3-pipéridinylméthyl]-α-(p-iodobenzènesulfonamido)-p-nitrohydrocinnamamide,
 - le (R)-N-[(RS)-1-amidino-3-pipéridinylméthyl]-3-(o-aminobenzoyl)-(2-naphtylsulfonamido)propionamide,
 - la N-[(R)-α-[(S)-1-amidino-3-pipéridinyl]méthylcarbamoyl]phénéthyl]-N-(2-naphtylsulfonyl)glycine,
 - le (R)-N-[(S)-1-amidino-3-pipéridinylméthyl]-1,2,3,4-tétrahydro-2-(2-naphtylsulfonyl)-3-isoquinoléinecarboxamide,
 - le (S)-N-[(RS)-1-amidino-3-pipéridinylméthyl]hexahydro-β-(2-naphtylsulfonamido)-γ-oxo-1H-1-azépinebutyramide,
 - le (R)-N-[(S)-1-amidino-3-pipéridinylméthyl]-α-(2-naphtylsulfonamido)-2,3-dioxo-1-indolinepropionamide.
- l'acide 4'-[(R)-2-[[[(S)-1-amidino-3-pipéridinyl]méthyl]carbamoyl]-2-(2-naphtylsulfonamido)éthyl]-oxanilique,
- le (S)-N-[(RS)-1-amidino-3-pipéridinyl]méthyl]hexahydro-β-2-naphtylsulfonamido-γ-oxo-1(2H)-azocinbutyramide,
- l'acide (2RS,4R)-1-[N⁴-[(S)-1-amidino-3-pipéridinyl]méthyl]-N²-(2-naphtylsulfonyl)-L-asparaginy]-4-méthyl-2-pipéridinecarboxylique,
- l'acide 4'-[(R)-2-[[[(S)-1-amidino-3-pipéridinyl]méthyl]carbamoyl]-2-(2-naphtylsulfonamido)éthyl]-succinanilique.

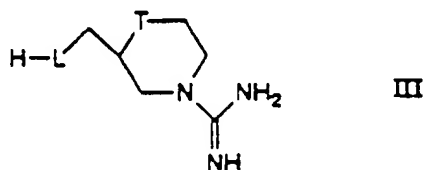
19. Composés selon une des revendications 1 à 18 pour utilisation comme médicament, en particulier pour inhiber l'agrégation des plaquettes induite par la thrombine et la coagulation du fibrinogène dans le plasma du sang.

20. Procédé pour préparer les composés selon une des revendications 1 à 18, caractérisé par les points suivants :

a) on fait réagir un acide de formule

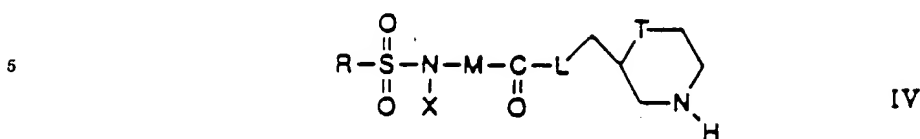


en protégeant de façon intermédiaire un groupe carboxy contenu dans le groupe X, R ou M, avec une amine ou un alcool de formule

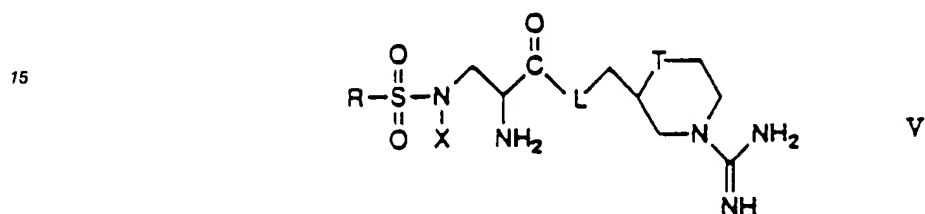


ou un sel de l'un de ceux-ci, ou

b) on fait réagir un composé de formule



10 avec un réactif pour former un amide, ou
c) on fait réagir une amine de formule



avec un acide de formule $\text{R}'\text{-COOH}$ ou un dérivé fonctionnel de celui-ci, et

d) si on le désire, on modifie de façon fonctionnelle un groupe réactif contenu dans le groupe M d'un composé de formule I, et

25 e) si on le désire, on transforme un composé de formule I en un sel acceptable physiologiquement ou on transforme un sel d'un composé de formule I en acide libre ou en base libre.

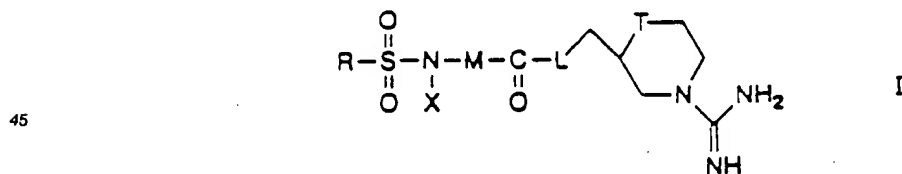
21. Préparation pharmaceutique comportant un composé selon une des revendications 1 à 18 comme matière active.

30 22. Utilisation d'un composé selon une des revendications 1 à 18 pour préparer des médicaments pour le traitement ou la prophylaxie de maladies qui sont provoquées par l'agrégation des plaquettes induite par la thrombine ou la coagulation du fibrinogène dans le plasma du sang.

35 23. Les composés des formules III, IV et V selon la revendication 20.

Revendications pour l'Etat contractant suivant : ES

40 1. Procédé pour préparer les guanidines de formule



où

50 R représente un aryle, un hétéroaryle ou un hétérocyclyle,
T représente CH_2 ou O,
L représente NH ou O, et
-N(X)-M- représente un groupe $-\text{N}(\text{SO}_2\text{-R}^0)\text{-CH}_2\text{-}$ ou un groupe isoquinolylène éventuellement substitué dans le cycle du phényle, et
55 R^0 a la même signification que R, ou
X représente H, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{COO-alkyle}$ en C_{1-4} , $-\text{CH}_2\text{CO-}$ (de tétra-à heptaméthylèneimino) ou $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, éventuellement alkylé sur N par un ou deux alkyles en C_{1-4} , et

M représente un group $R'-(CH_2)_{1-2}CH=$, $R'-COCH_2CH=$, $R''-COCH_2CH=$, $R'-(CO)_{1-2}NHCH_2CH=$, benzyl-OCONHCH₂CH=, $-CH_2[R'-(CO)_{1-2}NH]CH-$, $-CH_2(benzyl-OCONH)CH-$ ou $-CH(CO-Q)CH_2-$,

R' représent un aryle, un hétéroaryle, le cycloalkyl ou un hétérocyclyle,

R'' représente le tétra-jusqu'à heptaméthylèneimino ayant éventuellement jusqu'à 2 substituants choisis dans le groupe formé par l'oxo, $-COO-$ alkyle en C₁₋₄, $-(CH_2)_0-1OH$, $-(CH_2)_0-1OCO-$ alkyle en C₁₋₄ et le carbamoyle éventuellement alkylé par un ou deux alkyles en C₁₋₄, et

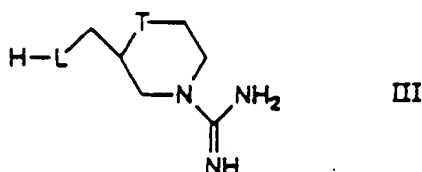
Q représente le benzylamino ou un groupe de tétra à heptaméthylèneimino éventuellement interrompu par un atome de O ou de S et éventuellement substitué par jusqu'à 2 substituants choisis dans le groupe constitué par les alkyles en C₁₋₄, COOH, $-COO-$ alkyle en C₁₋₄, $-CH_2OH$ et $-CH_2O-$ benzyle,

ainsi que leurs hydrates ou leurs solvates et leurs sels physiologiquement utilisables, caractérisé par les points suivants :

a) on fait réagir un acide de formule

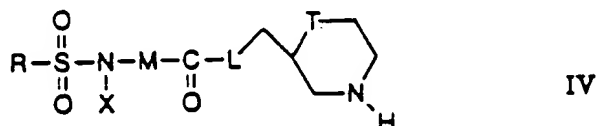


en protégeant de façon intermédiaire un groupe carboxy contenu dans le groupe X, R ou M, avec une amine ou un alcool de formule



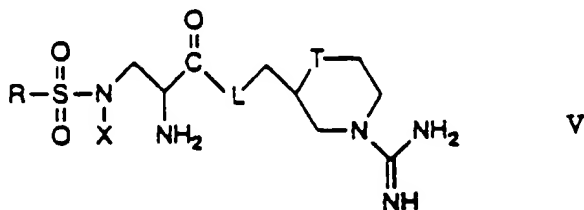
ou un sel de ceux-ci, ou

b) on fait réagir un composé de formule



avec un réactif pour former un amide, ou

c) on fait réagir une amine de formule

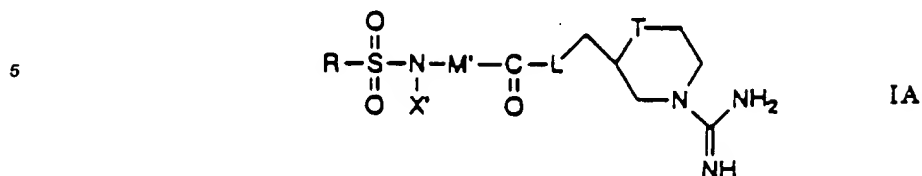


avec un acide de formule $R'-COOH$ ou un dérivé fonctionnel de celui-ci, et

d) si on le désire, on modifie de façon fonctionnelle un groupe réactif contenu dans le groupe M d'un composé de formule I, et

) si on le désire, on transforme un composé de formule I en un sel acceptable physiologiquement ou on transforme un sel d'un composé de formule I en acide libre ou en base libre.

2. Procédé selon la revendication 1 pour préparer les guanidines de formule



10

dans laquelle

-N(X')-M-
X'

est un groupe isoquinolylène éventuellement substitué dans le cycle du phényle, ou représente H, -CH₂COOH, -CH₂COO-alkyle en C₁₋₄, -CH₂CO-(de tétra- à heptaméthylèneimino) ou -CH₂CONH₂ éventuellement alkylé sur N par un ou deux alkyles en C₁₋₄, et

15

M'
Q'

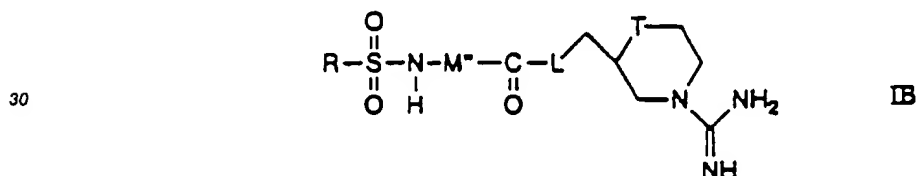
représente un groupe R'-(CH₂)₁₋₂CH=, R'-COCH₂CH= ou -CH(CO-Q')CH₂-, représente le benzylamino, le morpholino ou le tétra-jusqu'à heptaméthylèneimino, et

20

R, R', L et T ont les mêmes significations que dans la revendication 1, ainsi que leurs hydrates ou leurs solvates et leurs sels physiologiquement utilisables.

3. Procédé selon la revendication 2, où X' est H, et R, M', L et T ont les mêmes significations que dans la revendication 2.

- 25 4. Procédé selon la revendication 1 pour préparer les guanidines de formule



35

où

M''

représente un groupe R''-COCH₂CH=, R'-(CO)₁₋₂NHCH₂CH=, benzyl-OCONHCH₂CH=, -CH₂[R'-(CO)₁₋₂NH]CH-, -CH₂(benzyl-OCONH)CH- ou -CH(CO-Q'')CH₂-,

40

Q''

représente un groupe de tétra- à heptaméthylèneimino éventuellement interrompu par un atome de O ou de S et éventuellement substitué par jusqu'à 2 substituants choisis dans le groupe constitué par les alkyles en C₁₋₄, COOH, -COO-alkyle en C₁₋₄, -CH₂OH et -CH₂O-benzyle, et

R, R', R'' L et T ont les mêmes significations que dans la revendication 1.

- 45 5. Procédé selon la revendication 1, où R, L, T, M ou -N(X)-M- et X ont les mêmes significations que dans la revendication 1, mais X n'est pas H.

6. Procédé selon la revendication 1, où R est un aryle, en particulier le naphtyle, l'hydroxynaphtyle, le 4-biphényle, le 2-anthryle, le iodophényle, le nitrophényle, le benzyloxyphényle, le diméthoxyphényle, le 4-méthoxy-2,3,6-triméthylphényle, le 2,4,6-triisopropylphényle, le carboxyphényle, le méthoxycarbonylphényle, le benzyloxynaphtyle, le phénylsulfonylphényle, l'hexahydroazépinoylphényle ou le t-butylphényle.

7. Procédé selon la revendication 1, où R est un hétéroaryle, en particulier le 3-méthyl-8-quinolyne, le 5-(1-méthyl-5-trifluorométhylpyrazole-3-yl)-2-thiényne ou le benzothiényne.

8. Procédé selon la revendication 1 ou 2, où R est un hétérocyclyle, en particulier le 3-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-8-quinolyne.

9. Procédé selon la revendication 1, où -N(X)-M- est l'isoquinolylène ou le N-diméthylaminonaphtylsulfonyl-aminométhylène.

10. Procédé selon la revendication 1 ou 2, où X est H ou -CH₂COOH.

5

11. Procédé selon la revendication 1, où M est un groupe R'-(CH₂)₁₋₂CH=, en particulier le 3-indolyléthylidène, le 2,3-dioxo-1-indolyléthylidène, le phénéthylidène, le 1,4-dioxo-5H-2,5-benzodiazépine-5-yléthylidène, le (fluoro, chloro, iodo, cyano, nitro, amino, carboxy, alcoxy en C₁₋₄-carbonyle ou hydroxy)-phénéthylidène, le cyclohexylpropylidène, le décalyléthylidène, l'imidazolyléthylidène, le thiényléthylidène, le (méthyl, bromo, fluoro ou carboxyméthyl)-3-indolyléthylidène, le naphtyléthylidène, le (éthoxycarbonylcarbonylamino, méthoxycarbonyléthylcarbonylamino, benzyloxycarbonyléthylcarbonylamino, éthoxycarbonylamino, benzoylcarbonylamino, carboxybenzoylamino, méthoxyéthoxyacétamido, acétamido, carboxycarbonylamino, carboxypropionylamino, tolylsulfonamido, iodophénylsulfonamido, carboxyphénylsulfonamido ou éthoxycarbonylméthylamino)phénéthylidène, l'oxobenzoxazolinéthylidène ou le 5-bromo- ou 5-méthyl-2,3-dioxo-1-indolyléthylidène.

15

12. Procédé selon la revendication 1, où M est un groupe (R' ou R'')COCH₂CH=, en particulier l'hexahydroazépinoyléthylidène, le (méthoxycarbonyl ou carboxy)pyrrolidinoyléthylidène, le 3,4-dihydro-2(1H)-isoquinoléinoyléthylidène, le (nitro, amino, iodo ou formamido)benzoyléthylidène, le morpholinoéthylidène, l'heptahydroazocinoyléthylidène, le (éthoxycarbonyl, acétoxyméthyl, diméthylcarbamoyle, isobutyryloxyméthyl ou butyryloxyméthyl)pipéridinoyléthylidène, le 3-méthoxycarbonyl-4-oxopipéridinoyléthylidène ou le 4-acétoxy-3-éthoxycarbonylpipéridinoyléthylidène.

20

13. Procédé selon la revendication 1, où M est un groupe R'-(CO)₁₋₂NHCH₂CH=, en particulier le benzoylcarboxamidoéthylidène, le thiénylcarboxamidoéthylidène, le benzoylamidoéthylidène ou le benzyloxycarboxamidoéthylidène.

25

14. Procédé selon la revendication 1, où M est un groupe -CH₂[R'-(CO)₁₋₂NH[CH-, en particulier le 2-(carboxybenzoylamido)éthylène, le 2-(benzyloxybenzoylamido)éthylène, le 2-(2-pipéridinecarboxamido)-éthylène, le 2-(hydroxybenzoylamido)éthylène ou le 2-(aminobenzoylamido)éthylène.

30

15. Procédé selon la revendication 1, où M est un groupe -CH(CO-Q)CH₂-, en particulier le 1-(benzylaminocarbonyl)éthylène, le 1-(hexahydroazépinoyl)-éthylène, le 1-(morpholinoyl)éthylène, le 1-(heptahydroazocinoyl)éthylène, le 1-[2-(benzyloxyméthylmorpholinoyl)]éthylène, le 1-[2-(hydroxyméthylmorpholinoyl)]éthylène, le 1-(2-éthoxycarbonyl-4-méthylpipéridinoyl)éthylène, le 1-(2-carboxy-4-méthylpipéridinoyl)éthylène ou le 1-(3-carboxyhexahydro-1,4-oxazépinoyl)éthylène.

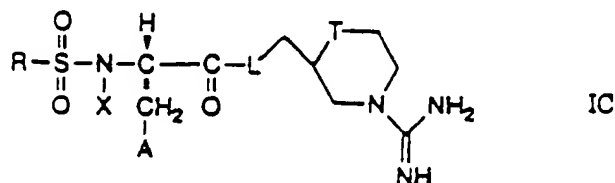
35

16. Procédé selon la revendication 1, 2 ou 6, où R est un aryle, en particulier le naphtyle ou le nitro- ou iodophényle, L est NH, et où l'atome de C asymétrique dans le cycle de la pipéridine ou de la morpholine a la configuration S.

40

17. Procédé selon la revendication 1, 11 ou 12 pour préparer les guanidines de formule

45



50

où A est un aryle, un aroyle ou un hétérocyclyle, en particulier le phényle, le nitrophényle, l'indolyle, le 2,3-dioxo-1-indolyle ou l'aminobenzoyl.

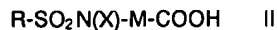
55

18. Procédé selon la revendication 1 ou 2, pour préparer les guanidines choisies à partir du groupe des composés suivants :

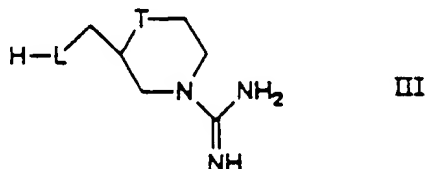
le (R)-N-[(RS)-1-amidino-3-pipéridinylméthyl]-α-(2-naphtylsulfonamido)-2,3-dioxo-1-indolinepropionami-

alkyle en C₁₋₄, -CH₂OH et -CH₂O-benzyle,
ainsi que leurs hydrates ou leurs solvates et leurs sels physiologiquement utilisables, caractérisé par les points suivants :

a) on fait réagir un acide de formule

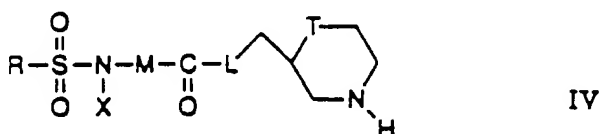


en protégeant de façon intermédiaire un groupe carboxy contenu dans le coupe X, R ou M avec une amine ou un alcool de formule



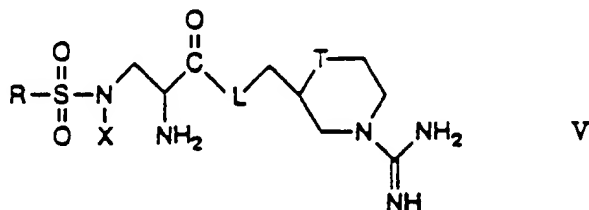
ou un sel de ceux-ci, ou

b) on fait réagir un composé de formule



avec un réactif pour former un amide, ou

c) on fait réagir une amine de formule

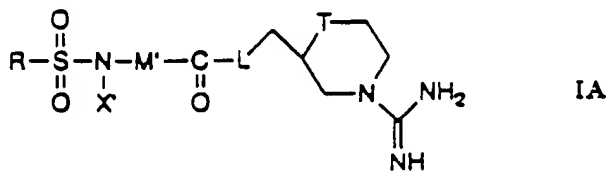


avec un acide de formule R'-COOH ou un dérivé fonctionnel de celui-ci, et

d) si on le désire, on modifie de façon fonctionnelle un groupe réactif contenu dans le groupe M d'un composé de formule I, et

e) si on le désire, on transforme un composé de formule I en un sel acceptable physiologiquement ou on transforme un sel d'un composé de formule I en acide libre ou en base libre.

2. Procédé selon la revendication 1 pour préparer les guanidines de formule

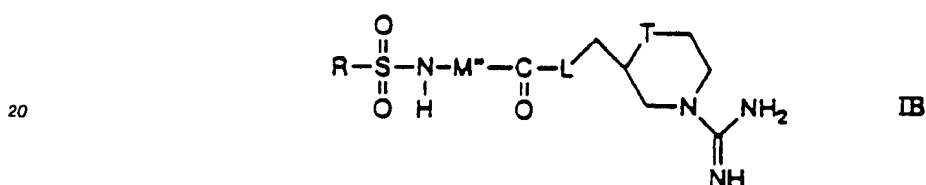


dans laquelle

- N(X')-M-
X' est un groupe isoquinolylène éventuellement substitué dans le cycle du phényle, ou r présente H, -CH₂COOH, -CH₂COO-alkyle en C₁₋₄, -CH₂CO-(de tétra- à heptaméthylèneimino) ou -CH₂CONH₂ éventuellement alkylé sur N par un ou deux alkyles en C₁₋₄, et
- 5 M' représente un groupe R'-(CH₂)₁₋₂CH=, R'-COCH₂CH= ou -CH(CO-Q')CH₂-,
Q' représente le benzylamino, le morpholino ou le tétra-jusqu'à heptaméthylèneimino, et
- R, R', L et T ont les mêmes significations que dans la revendication 1, ainsi que leurs hydrates ou leurs solvates et leurs sels physiologiquement utilisables.

- 10 3. Procédé selon la revendication 2, où X' est H, et R, M', L et T ont les mêmes significations que dans la revendication 2.
4. Procédé selon la revendication 1 pour préparer les guanidines de formule

15



- 25 où
M'' représente un groupe R''-COCH₂CH=, R'-(CO)₁₋₂NHCH₂CH=, benzyl-OCONHCH₂CH=, -CH₂[R'-(CO)₁₋₂NH]CH-, -CH₂(benzyl-OCONH)CH- ou -CH-(CO-Q'')CH₂-,
Q'' représente un groupe de tétra- à heptaméthylèneimino éventuellement interrompu par un atome de O ou de S et éventuellement substitué par jusqu'à 2 substituants choisis dans le groupe constitué par les alkyles en C₁₋₄, COOH, -COO-alkyle en C₁₋₄, -CH₂OH et -CH₂O-benzyle, et
R, R', R'', L et T ont les mêmes significations que dans la revendication 1.

- 35 5. Procédé selon la revendication 1, où R, L, T, M ou -N(X)-M- et X ont les mêmes significations que dans la revendication 1, mais X n'est pas H.
6. Procédé selon la revendication 1, où R est un aryle, en particulier le naphtyle, l'hydroxynaphtyle, le 4-biphényle, le 2-anthryle, le iodophényle, le nitrophényle, le bepzyloxyphényle, le diméthoxyphényle, le 40 4-méthoxy-2,3,6-triméthylphényle, le 2,4,6-triisopropylphényle, le carboxyphényle, le méthoxycarbonylphényle, le benzyloxynaphtyle, le phénylsulfonylphényle, l'hexahydroazépinoylphényle ou le t-butylphényle.
7. Procédé selon la revendication 1 où R est un hétéroaryle, en particulier le 3-méthyl-8-quinolyne, le 5-(1 45 méthyl-5-trifluorométhylpyrazole-3-yl)-2-thiényle ou le benzothiényne.
8. Procédé selon la revendication 1 ou 2, où R est un hétérocyclyle, en particulier le 3-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-8-quinolyne.
9. Procédé selon la revendication 1 où -N(X)-M- est l'isoquinolylène ou le N-diméthylaminonaphtylsulfonyl-aminométhylène.
- 50 10. Procédé selon la revendication 1 ou 2 où X est H ou -CH₂COOH.
11. Procédé selon la revendication 1, où M est un groupe R'-(CH₂)₁₋₂CH=, en particulier le 3-indolyléthylidène, le 2,3-dioxo-1-indolyléthylidène, le phénéthylidène, le 1,4-dioxo-5H-2,5-benzodiazépine-5-yléthylidène, le (fluoro, chloro, iodo, cyano, nitro, amino, carboxy, alcoxy en C₁₋₄-carbonyl ou hydroxy)-phénéthylidène, le cyclohexylpropylidène le décalyléthylidène, l'imidazolyléthylidène, le thiényléthylidène-

ne, le (méthyl, bromo, fluoro ou carboxyméthyl)-3-indolyléthylidène, le naphtyléthylidène, le (éthoxycarbonylcarbonylamino, méthoxycarbonyléthylcarbonylamino, benzyloxycarbonyléthylcarbonylamino, éthoxycarbonylamino, benzoylcarbonylamino, carboxybenzoylamino, méthoxyéthoxyacétamido, acétamido, carboxycarbonylamino, carboxypropionylamino, tolylsulfonamido, iodophénylsulfonamido, carboxyphénylsulfonamido ou éthoxycarbonylméthylamino)phénéthylidène, l'oxobenzoxazolinéthylidène ou le 5-bromo- ou 5-méthyl-2,3-dioxo-1-indolinyléthylidène.

12. Procédé selon la revendication 1, où M est un groupe (R' ou R'')COCH₂CH=, en particulier l'hexahydroazépinoyléthylidène, le (méthoxycarbonyl ou carboxy)pyrrolidinoyléthylidène, le 3,4-dihydro-2(1H)-isoquinoléinoyléthylidène, le (nitro, amino, iodo ou formamido)benzoyléthylidène, le morpholinoéthylidène, l'heptahydroazocinoyléthylidène, le (éthoxycarbonyl, acétoxyméthyl, diméthylcarbamoyle, isobutyryloxyméthyl ou butyryloxyméthyl)pipéridinoyléthylidène, le 3-méthoxycarbonyl-4-oxopipéridinoyléthylidène ou le 4-acétoxy-3-éthoxycarbonylpipéridinoyléthylidène.

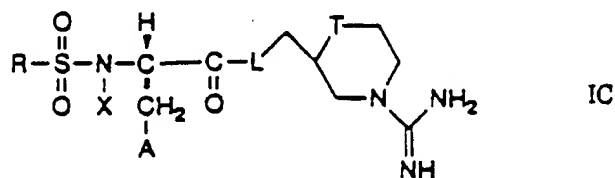
13. Procédé selon la revendication 1, où M est un groupe R'-(CO)₁₋₂NHCH₂CH=, en particulier le benzoylcarboxamidoéthylidène, le thiénoylcarboxamidoéthylidène, le benzoylamidoéthylidène ou le benzyloxycarboxamidoéthylidène.

14. Procédé selon la revendication 1, où M est un groupe -CH₂[R'-(CO)₁₋₂NH]CH-, en particulier le 2-(carboxybenzoylamido)éthylène, le 2-(benzyloxybenzoylamido)éthylène, le 2-(2-pipéridinecarboxamido)-éthylène, le 2-(hydroxybenzoylamido)éthylène ou le 2-(aminobenzoylamido)éthylène.

15. Procédé selon la revendication 1, où M est un groupe-CH(CO-Q)CH₂-, en particulier le 1-(benzylamino-carbonyl)éthylène, le 1-(hexahydroazépinoyl)-éthylène, le 1-(morpholinoyl)éthylène, le 1-(heptahydroazocinoyl)éthylène, le 1-[2-(benzyloxyméthylmorpholinoyl)]éthylène, le 1-[2-(hydroxyméthylmorpholinoyl)]éthylène, le 1-(2-éthoxycarbonyl-4-méthylpipéridinoyl)éthylène, le 1-(2-carboxy-4-méthylpipéridinoyl)éthylène ou le 1-(3-carboxyhexahydro-1,4-oxazépinoyl)éthylène.

16. Procédé selon la revendication 1,2 ou 6, où R est un aryle, en particulier le naphtyle ou le nitro- ou iodophényle, L est NH, et où l'atome de C asymétrique dans le cycle de la pipéridine ou de la morpholine a la configuration S.

17. Procédé selon la revendication 1, 11 ou 12 pour préparer les guanidines de formule



où A est un aryle, un aroyle ou un hétérocyclyle, en particulier le phényle, le nitrophényle, l'indolyle, le 2,3-dioxo-1-indolyle ou l'aminobenzoyle.

18. Procédé selon la revendication 1 ou 2, pour préparer les guanidines choisies à partir du groupe des composés suivants :

le (R)-N-[(RS)-1-amidino-3-pipéridinylméthyl]-α-(2-naphtylsulfonamido-2,3-dioxo-1-indolinepropionamide, le (R)-N-[(RS)-1-amidino-3-pipéridinylméthyl]-α-(2-naphtylsulfonamido-o-nitrohydrocinnamamide, le (R)-N-[(RS)-1-amidino-3-pipéridinylméthyl]-α-(o-nitrobenzènesulfonamido)indole-3-propionamide, le (R)-N-[(S)-1-amidino-3-pipéridinylméthyl]-α-(p-iodobenzènesulfonamido)-indole-3-propionamide, le (R)-N-[(S)-1-amidino-3-pipéridinylméthyl]-α-(p-iodobenzènesulfonamido)-p-nitrohydrocinnamamide, le (R)-N-[(RS)-1-amidino-3-pipéridinylméthyl]-3-(o-aminobenzoyl)-(2-naphtylsulfonamido)propionamide, la N-[(R)-α-[(S)-1-amidino-3-pipéridinyl]méthylcarbamoyle]phénéthyl]-N-(2-naphtylsulfonyl)glycine, le (R)-N-[(S)-1-amidino-3-pipéridinylméthyl]-1,2,3,4-tétrahydro-2-(2-naphtylsulfonyl)-3-isoquinoléinecarboxamide, le (S)-N-[(RS)-1-amidino-3-pipéridinylméthyl]hexahydro-β-(2-naphtylsulfonamido)-γ-oxo-1H-1-azépinebutyramide,

le (R)-N-[(S)-1-amidino-3-pipéridinylméthyl]- α -(2-naphtylsulfonamido)-2,3-dioxo-1-indolinepropionamide
l'acide 4'-[(R)-2-[[[(S)-1-amidino-3-pipéridinyl]méthyl]carbamoyl]-2-(2-naphtylsulfonamido)éthyl]-
oxanilique,

le (S)-N-[[[(RS)-1-amidino-3-pipéridinyl]méthyl]hexahydro- β -2-naphtylsulfonamido- γ -oxo-1(2H)-azocinbu-
tyramide,

l'acide (2RS,4R)-1-[N⁴-[[[(S)-1-amidino-3-pipéridinyl]méthyl]-N²-(2-naphtylsulfonyl)-L-asparaginy]-4-mé-
thyl-2-pipéridinecarboxylique,

l'acide 4'-[(R)-2-[[[(S)-1-amidino-3-pipéridinyl]méthyl]carbamoyl]-2-(2-naphtylsulfonamido)éthyl]-
succinanilique.

19. Procédé pour fabriquer des préparations pharmaceutiques particulières pour utilisation comme médica-
ments, en particulier pour inhiber l'agrégation des plaquettes induite par la thrombine et la coagulation
du fibrinogène dans le plasma du sang, caractérisé en ce l'on met sous une forme galénique une
guanidine selon une des revendications 1 à 18 ou un sel de celle-ci.

20. Utilisation d'un composé selon une des revendications 1 à 18 pour préparer des médicaments pour le
traitement ou la prophylaxie de maladies qui sont provoquées par l'agrégation des plaquettes induite
par la thrombine ou la coagulation du fibrinogène dans le plasma du sang.

21. Composés des formules III, IV et V selon la revendication 1.

(19)

Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 0 757 984 A1

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(43) Date of publication:
12.02.1997 Bulletin 1997/07

(51) Int Cl.⁶: **C07C 311/46**, A61K 31/18,
C07D 333/38, C07D 209/20

(21) Application number: 96305805.2

(22) Date of filing: 07.08.1996

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE

(30) Priority: 08.08.1995 JP 222673/95

(71) Applicant: ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.
Chuo-ku Osaka 541 (JP)

(72) Inventors:

- Sakaki, Katsuhito, Ono Pharmaceutical Co., Ltd.
Mishima-gun, Osaka, 618 (JP)
- Kanazawa, Hidekazu,
Ono Pharmaceutical Co., Ltd.
Mishima-gun, Osaka, 618 (JP)

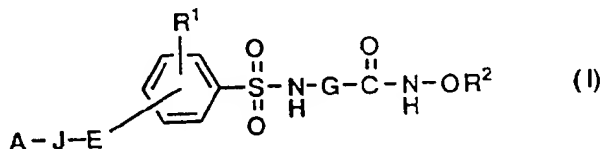
- Sugiura, Tsuneyuki,
Ono Pharmaceutical Co., Ltd.
Mishima-gun, Osaka, 618 (JP)
- Miyazaki, Tohru, Ono Pharmaceutical Co., Ltd.
Mishima-gun, Osaka, 618 (JP)
- Ohno, Hiroyuki, Ono Pharmaceutical Co., Ltd.
Mishima-gun, Osaka, 618 (JP)

(74) Representative: Bentham, Stephen
J.A. KEMP & CO.
14 South Square
Gray's Inn
London WC1R 5LX (GB)

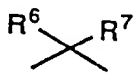
(54) Hydroxamic acid derivatives useful for inhibiting gelatinase

(57) The present invention relates to

(i) hydroxamic acid derivatives of the formula (I):



wherein R¹ is hydrogen, or C1-4 alkyl; R² is hydrogen, C1-8 alkyl, phenyl, C1-4 alkyl substituted by phenyl; E is -CONR³-, in which R³ is hydrogen, C1-4 alkyl, etc., -NR³CO-, -CO-O-, -O-CO- etc.; A is hydrogen, C1-8 alkyl, C3-7 cycloalkyl, or Ar; J is bond, C2-4 alkylene etc.; G is -(CH₂)_m-, in which m is 2, 3 or 4, or



in which R⁶ and R⁷ is hydrogen, C1-8 alkyl etc.; and non-toxic salts thereof,

ii) processes for the preparation thereof, and

iii) pharmaceutical agents containing them.

The compounds of formula (I) are useful for prevention and/or treatment of diseases induced by overexpression or excess activity of gelatinases, for example, rheumatoid diseases, arthroseitis, unusual bone resorption, osteoporosis.

EP 0 757 984 A1

sis, periodontitis, interstitial nephritis, arteriosclerosis, pulmonary emphysema, cirrhosis, cornea injury, metastasis of, invasion of or growth of tumor cells, autoimmune diseases (Crohn's disease, Sjogren's syndrome etc.), diseases caused by vascular emigration or infiltration of leukocytes, or arterialization in animals including human beings, especially human beings.

Description

This invention relates to hydroxamic acid derivatives. More particularly, this invention relates to :

- (i) hydroxamic acid derivatives of the formula (I) as hereinafter defined, and non-toxic salts thereof,
- (ii) processes for the preparation thereof, and
- (iii) pharmaceutical agents containing them.

The matrix metalloproteinases (MMPs) are neutral metalloproteinases and zinc (Zn^{2+}) is essential in the active site for their activation. They degrade collagen, laminin, proteoglycans, fibronectin, elastin, gelatin etc. under physiological conditions and, therefore, are effective on growth and tissue remodelling of articulation tissue, bone tissue and connective tissue. At least 10 classes of MMPs which differ in primary structure are identified. As common characteristics of these enzymes, MMPs

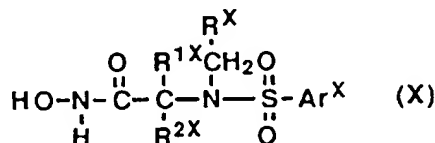
- (1) have Zn^{2+} in the active site and the activity depends on calcium (Ca^{2+}),
- (2) are secreted as an inactive proenzyme and activated outside of cells,
- (3) have high homology on amino acid sequence,
- (4) have an ability to degrade various extracellular matrix components in vivo,
- (5) are regulated by tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP) which are specific to MMPs.

Recently, it is reported that gelatinases, neutral metalloproteinases classified in MMPs which degrade various extracellular matrices represented by gelatin, are related to various diseases.

Gelatinase inhibitors are useful for prevention and/or treatment of various diseases induced by overexpression or excess activation of gelatinases. Such diseases are, for example, rheumatoid diseases, arthroseitis, unusual bone resorption, osteoporosis, periodontitis, interstitial nephritis, arteriosclerosis, pulmonary emphysema, cirrhosis, cornea injury, metastasis of, invasion of or growth of tumor cells, autoimmune diseases (e.g. Crohn's disease, Sjogren's syndrome), diseases caused by vascular emigration or infiltration of leukocytes, arterialization.

Some compounds possessing inhibitory activity against gelatinases are known. Much research and development on substrate analogous MMP inhibitors has energetically been carried out [Inhibitors of matrix metalloproteinases (MMPs), Nigel RA Beeley, Phillip RJ Ansell, Andrew JP Docherty et. al., Curr. Opin. Ther. Patents., 4, 7-16 (1994), Current Drugs Ltd ISSN 0962-2594].

For example, in the specification of EP 606046, aryl-sulfonamide derivatives of the formula (X):

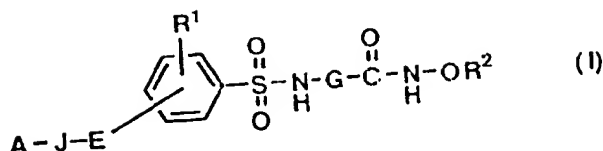


wherein (a) Ar^{x} is carbocyclic or heterocyclic aryl; R^{x} is hydrogen, lower alkyl, carbocyclic aryl-lower alkyl etc.; $\text{R}^{1\text{x}}$ is hydrogen, lower alkyl, carbocyclic aryl-lower alkyl etc.; $\text{R}^{2\text{x}}$ is hydrogen, lower alkyl; or (b) R^{x} and $\text{R}^{1\text{x}}$ together with the chain to which they are attached form 1, 2, 3, 4-tetrahydro-isoquinoline, piperidine etc.; Ar^{x} and $\text{R}^{2\text{x}}$ are as defined in (a); or (c) $\text{R}^{1\text{x}}$ and $\text{R}^{2\text{x}}$ together with the carbon to which they are attached form C3-7 cycloalkane, oxa-cyclohexane, thia-cyclohexane etc. which is unsubstituted or substituted by lower alkyl; and Ar^{x} and $\text{R}^{2\text{x}}$ are as defined in (a); *inter alia*, are disclosed to have inhibitory activity against matrix metalloproteinase.

Energetic investigations have been carried out in order to make a gelatinase inhibitor. The present inventors have found that a series of hydroxamic acid derivatives of the formula (I) have inhibitory activity against gelatinases and have accomplished the present invention.

Hydroxamic acid derivatives of the formula (I) of the present invention are novel compounds that are not known at all.

The present invention provides a hydroxamic acid derivative of formula (I):



10 wherein R¹ is hydrogen, or C1-4 alkyl;

R² is (1) hydrogen, (2) C1-8 alkyl, (3) phenyl, or (4) C1-4 alkyl substituted by phenyl;

E is (1) -CONR³-, in which R³ is hydrogen, C1-4 alkyl, phenyl, or C1-4 alkyl substituted by phenyl;

(2) -NR³CO-, in which R³ is as hereinbefore defined;

(3) -CO-O-,

(4) -O-CO-,

(5) -NR³-CO-NR³-, in which R³ is as hereinbefore defined;

(6) -CO-CH₂-,

(7) -CO-,

(8) -O-CO-NR³-, in which R³ is as hereinbefore defined;

(9) -NR³-CO-O-, in which R³ is as hereinbefore defined;

(10) -O-CO-O-,

(11) -CS-NR³-, in which R³ is as hereinbefore defined;

(12) -NR³-CS-, in which R³ is as hereinbefore defined;

(13) -NR³-CS-NR³-, in which R³ is as hereinbefore defined;

(14) -O-CS-NR³-, in which R³ is as hereinbefore defined;

(15) -NR³-CS-O-, in which R³ is as hereinbefore defined;

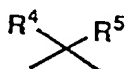
(16) -CS-O-,

(17) -O-CS-, or

(18) -O-CS-O-,

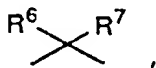
30 A is (1) hydrogen, (2) C1-8 alkyl, (3) C3-7 cycloalkyl, or (4) Ar, in which Ar is carbocyclic aryl or heterocyclic aryl, and is unsubstituted or substituted by 1-3 of C1-15 alkyl, C1-15 alkoxy, halogen, nitro, cyano, guanidino, amidino, hydroxy, benzyloxy, -NR⁹R¹⁰, in which R⁹ and R¹⁰ each, independently, is hydrogen or C1-4 alkyl; -COOR¹¹, in which R¹¹ is hydrogen or C1-4 alkyl; trifluoromethyl, phenyl or heterocyclic ring;

J is (1) a bond, (2) C2-4 alkylene, (3) C2-4 alkenylene, or (4)



40 in which R⁴ and R⁵ each, independently, is (i) hydrogen, (ii) C1-4 alkyl, or (iii) C1-4 alkoxy, or R⁴ and R⁵, taken together with the carbon to which they are attached, form a C3-7 cycloalkyl group,

G is (1) -(CH₂)_m-, in which m is 2, 3 or 4, or (2)



50 in which R⁶ and R⁷ each, independently, is (i) hydrogen, (ii) C1-8 alkyl, (iii) -COOR⁸, in which R⁸ is hydrogen, C1-8 alkyl, phenyl, or C1-4 alkyl substituted by phenyl; (iv) Ar, in which Ar is as hereinbefore defined; (v) heterocyclic ring, (vi) C1-8 alkyl substituted by: -COOR⁸, in which R⁸ is as hereinbefore defined; C1-4 alkoxy; hydroxy; benzyloxy; -NR¹²R¹³, in which R¹² and R¹³ each, independently, is hydrogen or C1-4 alkyl; -NR¹⁴COOR¹⁵, in which R¹⁴ is hydrogen or C1-4 alkyl, and R¹⁵ is hydrogen, C1-8 alkyl, phenyl, or C1-4 alkyl substituted by phenyl; Ar, or heterocyclic ring; with the proviso that one of the carbon atoms in C1-8 alkyl may be replaced by a sulfur atom; or R⁶ and R⁷, taken together with the carbon to which they are attached, form a C3-7 cycloalkyl group;

55 with the proviso that, when E is -O-CO-NR³-, -O-CO-O-, -O-CS-NR³- or -O-CS-O-, and J is a bond, A is not hydrogen;

or a non-toxic salt thereof.

The present invention also provides a process for the preparation of a compound of formula (I) or a non-toxic salt thereof.

The present invention also provides a pharmaceutical composition which comprises a compound of formula (I) or a non-toxic salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

Unless otherwise specified, all isomers are included in the present invention. For example, alkyl, alkoxy and alkylene include straight and branched isomers. Isomers resulting from the presence of asymmetric carbon(s) e.g. branched alkyl, alkoxy and alkylene are also included within the present invention.

In the formula (I), C1-4 alkyl represented by R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} means methyl, ethyl, propyl, butyl and isomeric groups thereof.

In the formula (I), C1-8 alkyl represented by R^2 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{15} , or A means methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl and isomeric groups thereof.

In the formula (I), C1-4 alkyl substituted by phenyl represented by R^2 , R^3 , R^8 , or R^{15} means methyl, ethyl, propyl, butyl and isomeric groups thereof substituted by 1 of phenyl.

In the formula (I), C1-4 alkoxy represented by R^4 , R^5 , R^6 or R^7 means methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy and isomeric groups thereof.

In the formula (I), C1-15 alkyl as a substituent of Ar means methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, undecyl, dodecyl, tridecyl, tetradecyl, pentadecyl and isomeric groups thereof.

In the formula (I), C1-15 alkoxy as a substituent of Ar means methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentyloxy, hexyloxy, heptyloxy, octyloxy, nonyloxy, decyloxy, undecyloxy, dodecyloxy, tridecyloxy, tetradecyloxy, pentadecyloxy and isomeric groups thereof.

In the formula (I), halogen as a substituent of Ar is fluorine, chlorine, bromine or iodine.

In the formula (I), C2-4 alkylene represented by J means ethylene, trimethylene, tetramethylene and isomeric groups thereof.

In the formula (I), C2-4 alkenylene represented by J means vinylene, propenylene, butenylene, butadienylene and isomeric groups thereof.

In the formula (I), C3-7 cycloalkyl represented by R^4 and R^5 , taken together with carbon to which they are attached, or by R^6 and R^7 , taken together with carbon to which they are attached or by A means cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl.

In the formula (I), carbocyclic aryl represented by A, or by Ar in R^6 or R^7 preferably means C5-10 carbocyclic aryl, for example, benzene, pentalene, indene, naphthalene, azulene.

In the formula (I), heterocyclic aryl represented by A, or by Ar in R^6 and R^7 preferably means C5-15 membered mono- or bi-heterocyclic aryl containing 1-2 of nitrogen and/or 1 of oxygen and/or 1 of sulfur, for example a radical derived from pyrrole, imidazole, pyrazole, pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, azepine, diazepine, furan, pyran, oxepin, oxazepine, thiophene, thian (thiopyran), thiepin, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, oxadiazole, oxazine, oxadiazine, oxazepine, oxadiazepine, thiadiazole, thiazine, thiadiazine, thiazepine, thiadiazepine, indole, isoindole, benzofuran, isobenzofuran, benzothiophene, isobenzothiophene, indazole, quinoline, isoquinoline, phthalazine, naphthyridine, quinoxaline, quinazoline, cinnoline, benzoxazole, benzothiazole or benzoimidazole.

In the formula (I), heterocyclic ring represented by R^6 or R^7 , or present as a substituent of Ar, preferably means C5-15 membered mono- or bi-heterocyclic ring containing 1-2 of nitrogen and/or 1 of oxygen and/or 1 of sulfur. The heterocyclic ring includes partially or fully saturated analogues of the above C5-15 membered mono- or bi-heterocyclic aryl containing 1-2 of nitrogen and/or 1 of oxygen and/or 1 of sulfur, for example, a radical derived from pyrrolidine, pyrrolidine, imidazoline, imidazolidine, pyrazoline, pyrazolidine, piperidine, piperazine, tetrahydropyrimidine, tetrahydropyridazine, dihydrofuran, tetrahydrofuran, dihydropyran, tetrahydropyran, dihydrothiophene, tetrahydrothiophene, dihydrothiain (dihydrothiopyran), tetrahydrothiain (tetrahydrothiopyran), dihydrooxazole, tetrahydrooxazole, dihydroisoxazole, tetrahydroisoxazole, dihydrothiazole, tetrahydrothiazole, dihydroisothiazole, tetrahydroisothiazole, morpholine, thiomorpholine, indoline, isoindoline, dihydrobenzofuran, perhydrobenzofuran, dihydroisobenzofuran, perhydroisobenzofuran, dihydrobenzothiophene, perhydrobenzothiophene, dihydroisobenzothiophene, perhydroisobenzothiophene, dihydroindazole, perhydroindazole, dihydroquinoline, tetrahydroquinoline, perhydroquinoline, dihydroisoquinoline, tetrahydroisoquinoline, perhydroisoquinoline, dihydrophthalazine, tetrahydrophthalazine, perhydrophthalazine, dihydronaphthyridine, tetrahydronaphthyridine, perhydronaphthyridine, dihydroquinoxaline, tetrahydroquinoxaline, perhydroquinoxaline, dihydroquinazoline, tetrahydroquinazoline, perhydroquinazoline, dihydrocinnoline, tetrahydrocinnoline, perhydrocinnoline, dihydrobenzoxazole, perhydrobenzoxazole, dihydrobenzothiazole, perhydrobenzothiazole, dihydrobenzimidazole or perhydrobenzimidazole.

In the present specification, including the claims, it is to be understood that the group E, as written, bonds to benzene ring at the right side and to J at the left side. For example, when E is written as $-\text{CO}-\text{NR}^3$, the group AJE-bonded to the benzene ring is $\text{AJ}-\text{CO}-\text{NR}^3$.

Non-toxic salts of the present invention include all pharmaceutically acceptable salts, for example, general salts,

acid addition salts, hydrate salts.

The compounds of the formula (I) of the present invention may be converted into the corresponding salts. Water-soluble salts are preferred. Suitable salts, for example, include:

salts of alkali metals (e.g. sodium, potassium), salts of alkaline earth metals (e.g. calcium, magnesium), ammonium salts, salts of pharmaceutically acceptable organic amines (e.g. tetramethylammonium, triethylamine, methylamine, dimethylamine, cyclopentylamine, benzylamine, phenethylamine, piperidine, monoethanolamine, diethanolamine, tris (hydroxymethyl)amine, lysine, arginine, N-methyl-D-glucamine).

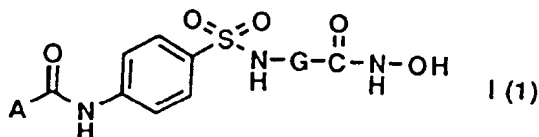
The compounds of the formula (I) may be converted into the corresponding acid addition salts. Water-soluble salts are preferred. Suitable salts, for example, include:

salts of inorganic acids e.g. hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, sulfate, phosphate, nitrate; salts of organic acids e.g. acetate, trifluoroacetate, lactate, tartarate, oxalate, fumarate, maleate, citrate, benzoate, methanesulphonate, ethanesulphonate, benzenesulphonate, toluenesulphonate, isethionate, glucuronate, gluconate.

The compounds of the formula (I) and salts thereof may be converted into the corresponding hydrates by conventional means.

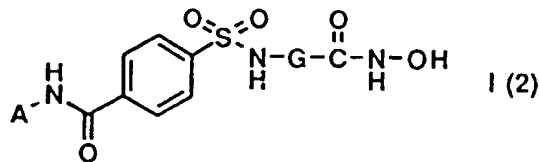
In the compounds of the present invention of the formula (I), hydroxamic acid derivatives of the following formulae, and non-toxic salts thereof are preferable:

the formula I(1):



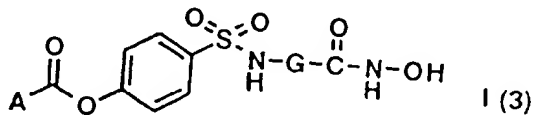
wherein A and G are as hereinbefore defined,

the formula I(2):



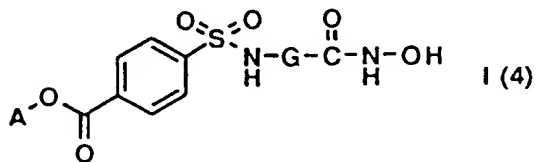
wherein A and G are as hereinbefore defined,

the formula I(3):



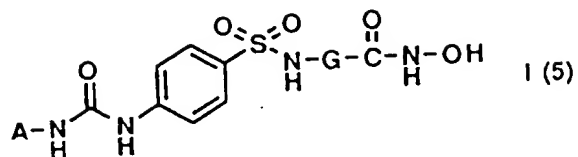
wherein A and G are as hereinbefore defined,

the formula I(4):



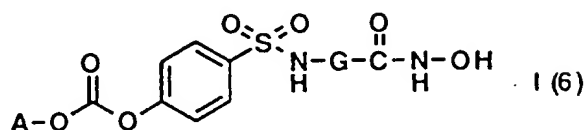
wherein A and G are as hereinbefore defined,

the formula I(5):



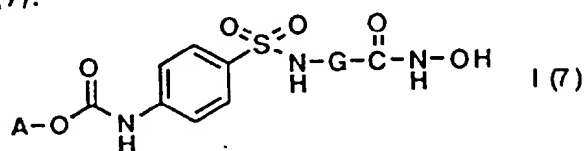
wherein A and G are as hereinbefore defined,

the formula I(6):



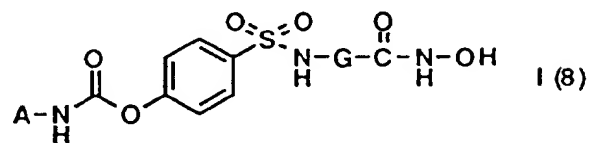
wherein A and G are as hereinbefore defined,

the formula I(7):



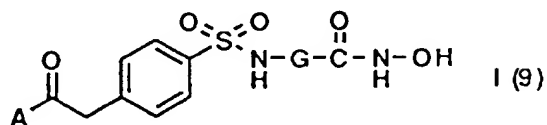
wherein A and G are as hereinbefore defined,

the formula I(8):



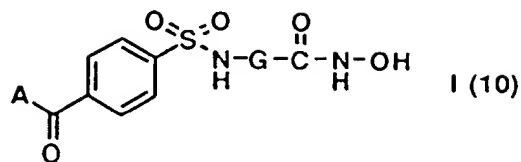
wherein A and G are as hereinbefore defined,

the formula I(9):



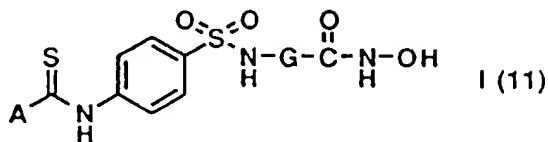
wherein A and G are as hereinbefore defined,

the formula I(10):



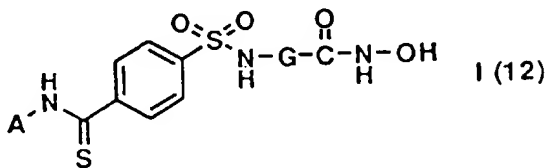
wherein A and G are as hereinbefore defined,

the formula I(11):



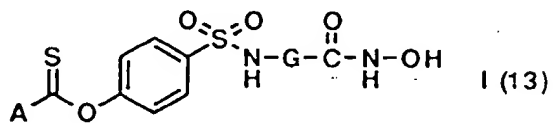
wherein A and G are as hereinbefore defined,

the formula I(12):



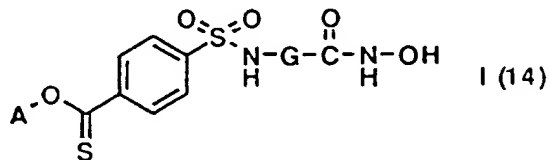
wherein A and G are as hereinbefore defined,

the formula I(13):



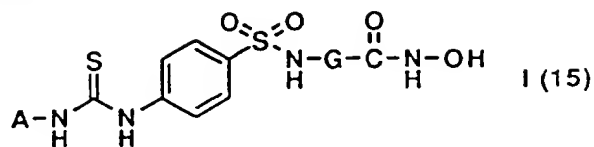
wherein A and G are as hereinbefore defined,

the formula I(14):



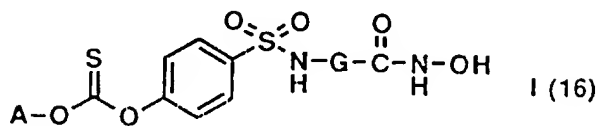
wherein A and G are as hereinbefore defined,

the formula I(15):



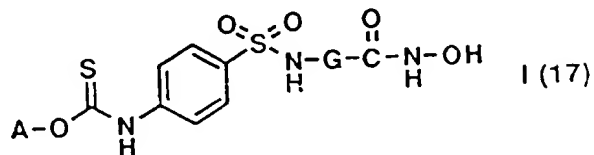
wherein A and G are as hereinbefore defined,

the formula I(16):



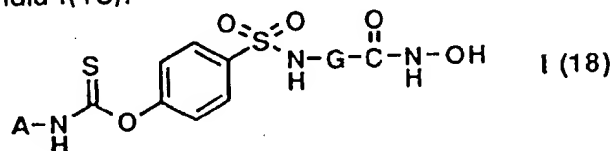
wherein A and G are as hereinbefore defined,

the formula I(17):



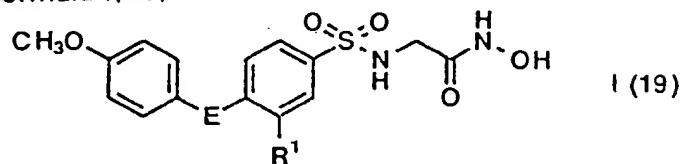
wherein A and G are as hereinbefore defined,

the formula I(18):



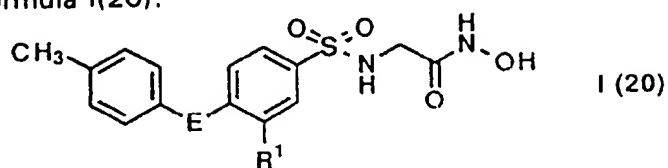
wherein A and G are as hereinbefore defined,

the formula I(19):



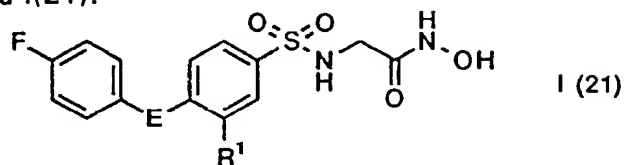
wherein R¹ and E are as hereinbefore defined,

the formula I(20):



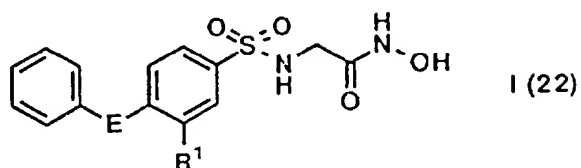
wherein R¹ and E are as hereinbefore defined,

the formula I(21):



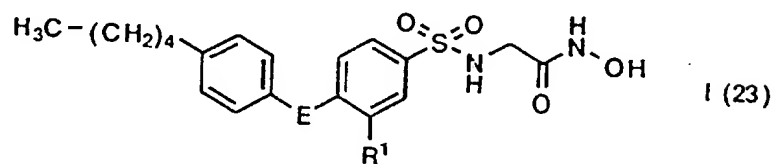
wherein R¹ and E are as hereinbefore defined,

the formula I(22):



wherein R¹ and E are as hereinbefore defined,

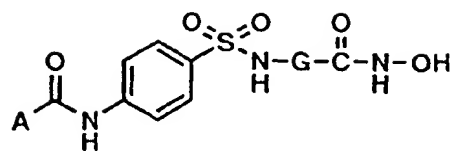
the formula I(23):



wherein R¹ and E are as hereinbefore defined.

The preferred specific compounds of the formula (I) are the compounds in Tables 1-23 and non-toxic salts thereof and the compounds described in the Examples.

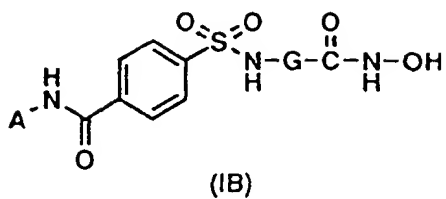
Table 1



(IA)

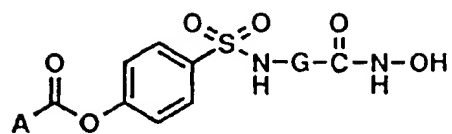
No.	A	G
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		

Table 2



No.	A	G
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		

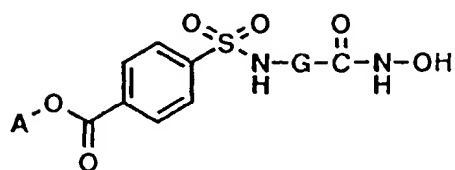
Table 3



(IC)

No.	A	G
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		

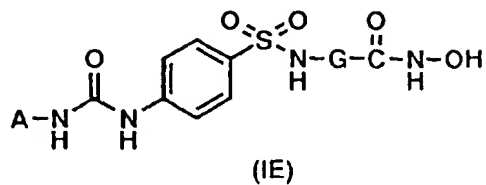
Table 4



(ID)

No.	A	G
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		

Table 5




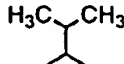

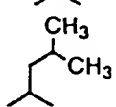

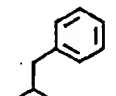
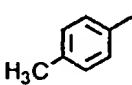
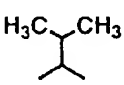
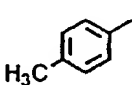
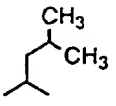
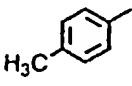
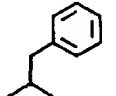
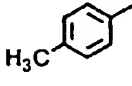
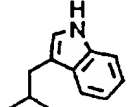
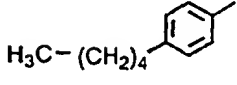
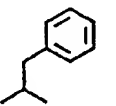

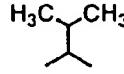

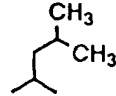

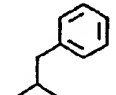
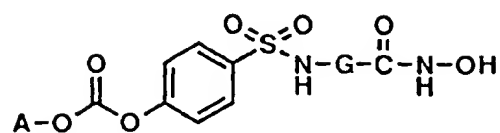
No.	A	G
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		

Table 6



(IF)


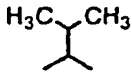

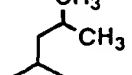

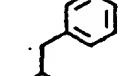
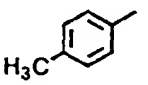
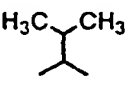
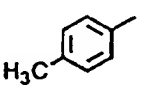
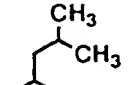
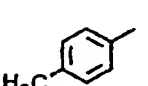
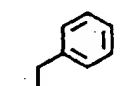

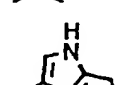
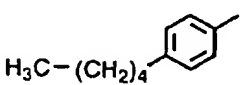
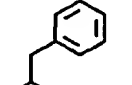

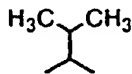

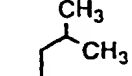

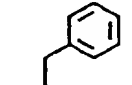
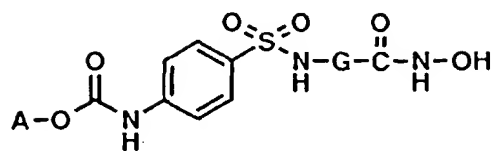
No.	A	G
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		

Table 7



(IG)


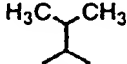

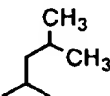

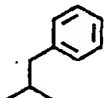
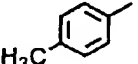
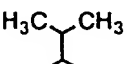
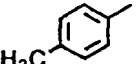
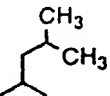
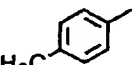
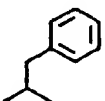
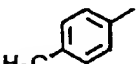
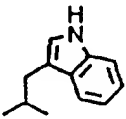
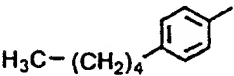
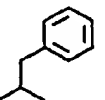

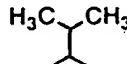

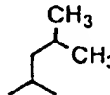

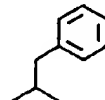
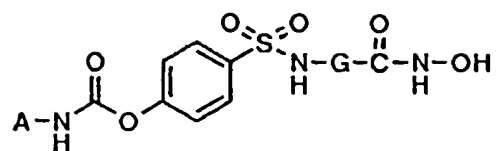
No.	A	G
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		

Table 8



(IH)


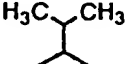

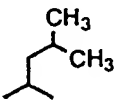

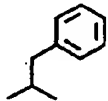
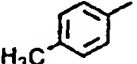
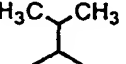
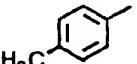
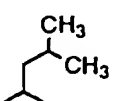
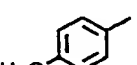
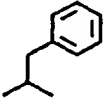
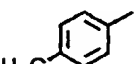
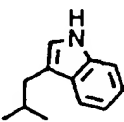
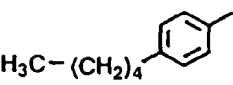
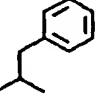

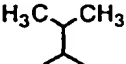

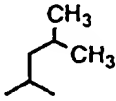

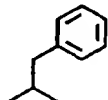
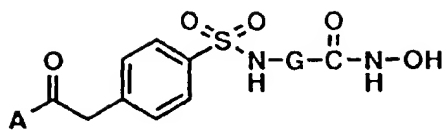
No.	A	G
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		

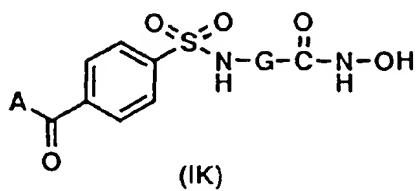
Table 9



(IJ)

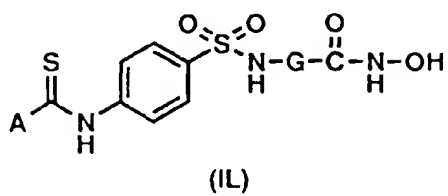
No.	A	G
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		

Table 10



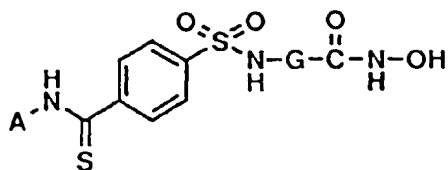
No.	A	G
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		

Table 11



No.	A	G
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		

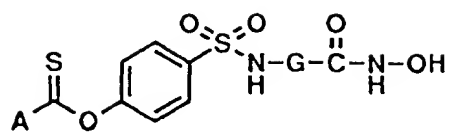
Table 12



(IM)

No.	A	G
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		

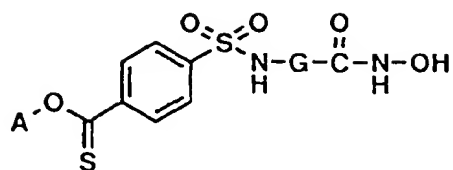
Table 13



(IN)

No.	A	G
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		

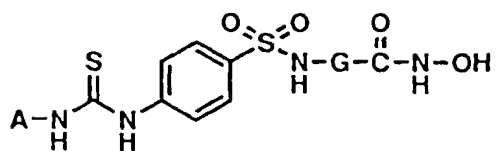
Table 14



(IP)

No.	A	G
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		

Table 15



(IQ)


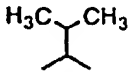

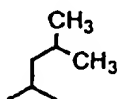

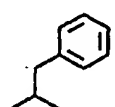
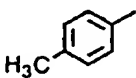
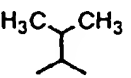
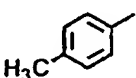
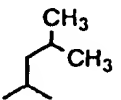
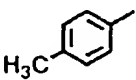
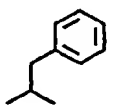
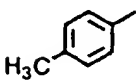
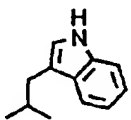
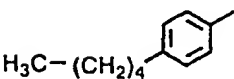
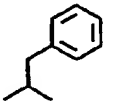

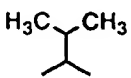

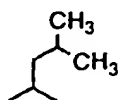

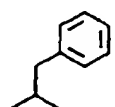
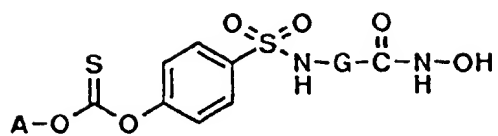
No.	A	G
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		

Table 16



(IR)


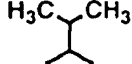

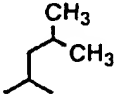

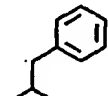
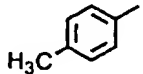
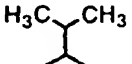
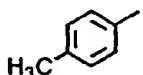
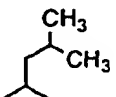
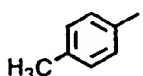
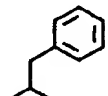
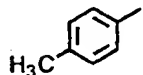
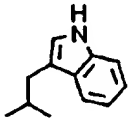
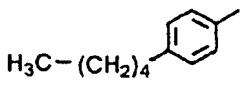
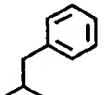

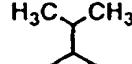

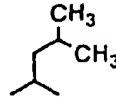

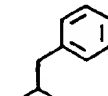
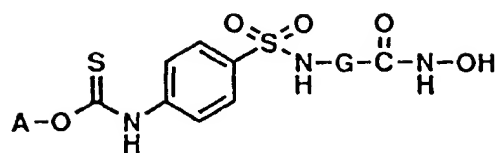
No.	A	G
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		

Table 17



(IS)


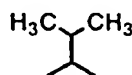

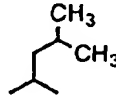

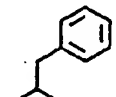
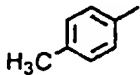
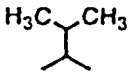
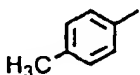
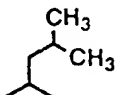
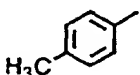
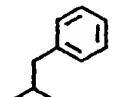
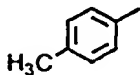
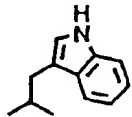
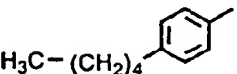
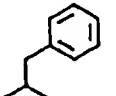

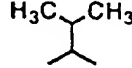

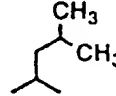

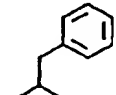
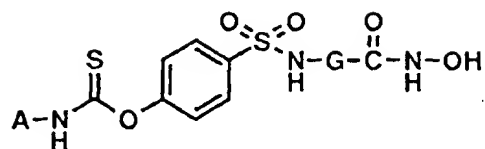
No.	A	G
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		

Table 18



(IT)


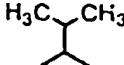

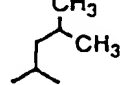

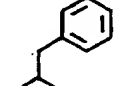
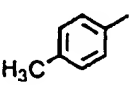
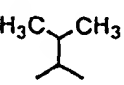
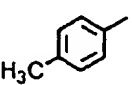
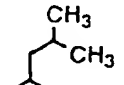
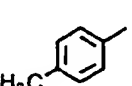
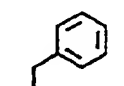
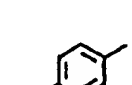
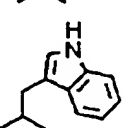
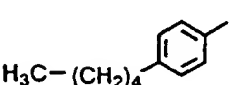


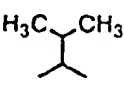

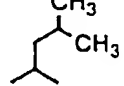

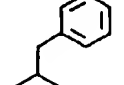
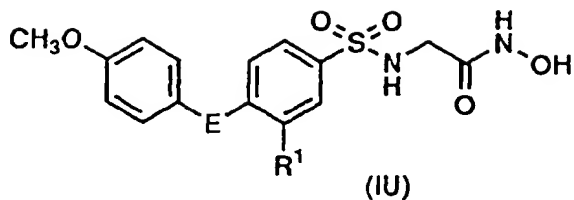
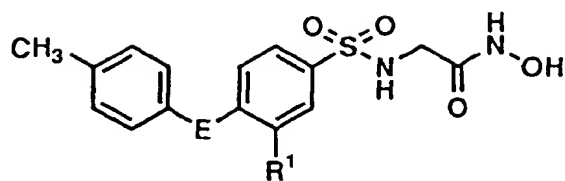
No.	A	G
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		

Table 19



NO.	E	R ¹
1	-CO-NH-	CH ₃
2	-CO-NH-	CH(CH ₃) ₂
3	-NH-CO-	CH ₃
4	-NH-CO-	CH(CH ₃) ₂
5	-CO-O-	CH ₃
6	-CO-O-	CH(CH ₃) ₂
7	-O-CO-	CH ₃
8	-O-CO-	CH(CH ₃) ₂
9	-NH-CO-NH-	CH ₃
10	-NH-CO-NH-	CH(CH ₃) ₂
11	-O-CO-O-	CH ₃
12	-O-CO-O-	CH(CH ₃) ₂
13	-O-CO-NH-	CH ₃
14	-O-CO-NH-	CH(CH ₃) ₂
15	-NH-CO-O-	CH ₃
16	-NH-CO-O-	CH(CH ₃) ₂
17	-CO-CH ₂ -	CH ₃
18	-CO-CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
19	-CO-	CH ₃
20	-CO-	CH(CH ₃) ₂
21	-CS-NH-	CH ₃
22	-CS-NH-	CH(CH ₃) ₂
23	-NH-CS-	CH ₃
24	-NH-CS-	CH(CH ₃) ₂
25	-CS-O-	CH ₃
26	-CS-O-	CH(CH ₃) ₂
27	-O-CS-	CH ₃
28	-O-CS-	CH(CH ₃) ₂
29	-NH-CS-NH-	CH ₃
30	-NH-CS-NH-	CH(CH ₃) ₂
31	-O-CS-O-	CH ₃
32	-O-CS-O-	CH(CH ₃) ₂
33	-O-CS-NH-	CH ₃
34	-O-CS-NH-	CH(CH ₃) ₂
35	-NH-CS-O-	CH ₃
36	-NH-CS-O-	CH(CH ₃) ₂

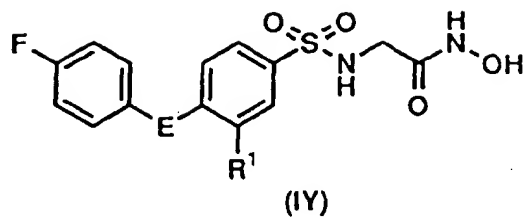
Table 20



(IW)

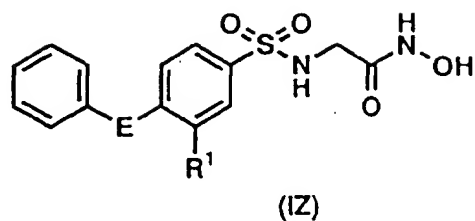
NO.	E	R ¹
1	-CO-NH-	CH ₃
2	-CO-NH-	CH(CH ₃) ₂
3	-NH-CO-	CH ₃
4	-NH-CO-	CH(CH ₃) ₂
5	-CO-O-	CH ₃
6	-CO-O-	CH(CH ₃) ₂
7	-O-CO-	CH ₃
8	-O-CO-	CH(CH ₃) ₂
9	-NH-CO-NH-	CH ₃
10	-NH-CO-NH-	CH(CH ₃) ₂
11	-O-CO-O-	CH ₃
12	-O-CO-O-	CH(CH ₃) ₂
13	-O-CO-NH-	CH ₃
14	-O-CO-NH-	CH(CH ₃) ₂
15	-NH-CO-O-	CH ₃
16	-NH-CO-O-	CH(CH ₃) ₂
17	-CO-CH ₂ -	CH ₃
18	-CO-CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
19	-CO-	CH ₃
20	-CO-	CH(CH ₃) ₂
21	-CS-NH-	CH ₃
22	-CS-NH-	CH(CH ₃) ₂
23	-NH-CS-	CH ₃
24	-NH-CS-	CH(CH ₃) ₂
25	-CS-O-	CH ₃
26	-CS-O-	CH(CH ₃) ₂
27	-O-CS-	CH ₃
28	-O-CS-	CH(CH ₃) ₂
29	-NH-CS-NH-	CH ₃
30	-NH-CS-NH-	CH(CH ₃) ₂
31	-O-CS-O-	CH ₃
32	-O-CS-O-	CH(CH ₃) ₂
33	-O-CS-NH-	CH ₃
34	-O-CS-NH-	CH(CH ₃) ₂
35	-NH-CS-O-	CH ₃
36	-NH-CS-O-	CH(CH ₃) ₂

Table 21



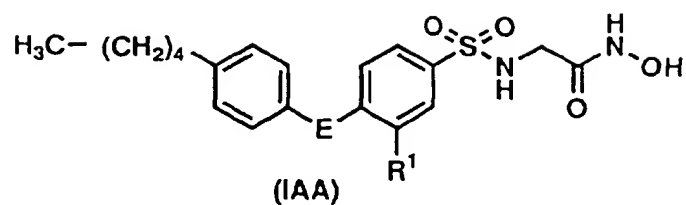
NO.	E	R ¹
1	-CO-NH-	CH ₃
2	-CO-NH-	CH(CH ₃) ₂
3	-NH-CO-	CH ₃
4	-NH-CO-	CH(CH ₃) ₂
5	-CO-O-	CH ₃
6	-CO-O-	CH(CH ₃) ₂
7	-O-CO-	CH ₃
8	-O-CO-	CH(CH ₃) ₂
9	-NH-CO-NH-	CH ₃
10	-NH-CO-NH-	CH(CH ₃) ₂
11	-O-CO-O-	CH ₃
12	-O-CO-O-	CH(CH ₃) ₂
13	-O-CO-NH-	CH ₃
14	-O-CO-NH-	CH(CH ₃) ₂
15	-NH-CO-O-	CH ₃
16	-NH-CO-O-	CH(CH ₃) ₂
17	-CO-CH ₂ -	CH ₃
18	-CO-CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
19	-CO-	CH ₃
20	-CO-	CH(CH ₃) ₂
21	-CS-NH-	CH ₃
22	-CS-NH-	CH(CH ₃) ₂
23	-NH-CS-	CH ₃
24	-NH-CS-	CH(CH ₃) ₂
25	-CS-O-	CH ₃
26	-CS-O-	CH(CH ₃) ₂
27	-O-CS-	CH ₃
28	-O-CS-	CH(CH ₃) ₂
29	-NH-CS-NH-	CH ₃
30	-NH-CS-NH-	CH(CH ₃) ₂
31	-O-CS-O-	CH ₃
32	-O-CS-O-	CH(CH ₃) ₂
33	-O-CS-NH-	CH ₃
34	-O-CS-NH-	CH(CH ₃) ₂
35	-NH-CS-O-	CH ₃
36	-NH-CS-O-	CH(CH ₃) ₂

Table 22



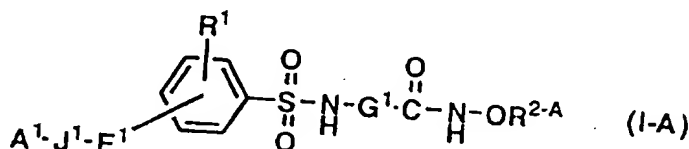
NO.	E	R ¹
1	-CO-NH-	CH ₃
2	-CO-NH-	CH(CH ₃) ₂
3	-NH-CO-	CH ₃
4	-NH-CO-	CH(CH ₃) ₂
5	-CO-O-	CH ₃
6	-CO-O-	CH(CH ₃) ₂
7	-O-CO-	CH ₃
8	-O-CO-	CH(CH ₃) ₂
9	-NH-CO-NH-	CH ₃
10	-NH-CO-NH-	CH(CH ₃) ₂
11	-O-CO-O-	CH ₃
12	-O-CO-O-	CH(CH ₃) ₂
13	-O-CO-NH-	CH ₃
14	-O-CO-NH-	CH(CH ₃) ₂
15	-NH-CO-O-	CH ₃
16	-NH-CO-O-	CH(CH ₃) ₂
17	-CO-CH ₂ -	CH ₃
18	-CO-CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
19	-CO-	CH ₃
20	-CO-	CH(CH ₃) ₂
21	-CS-NH-	CH ₃
22	-CS-NH-	CH(CH ₃) ₂
23	-NH-CS-	CH ₃
24	-NH-CS-	CH(CH ₃) ₂
25	-CS-O-	CH ₃
26	-CS-O-	CH(CH ₃) ₂
27	-O-CS-	CH ₃
28	-O-CS-	CH(CH ₃) ₂
29	-NH-CS-NH-	CH ₃
30	-NH-CS-NH-	CH(CH ₃) ₂
31	-O-CS-O-	CH ₃
32	-O-CS-O-	CH(CH ₃) ₂
33	-O-CS-NH-	CH ₃
34	-O-CS-NH-	CH(CH ₃) ₂
35	-NH-CS-O-	CH ₃
36	-NH-CS-O-	CH(CH ₃) ₂

Table 23

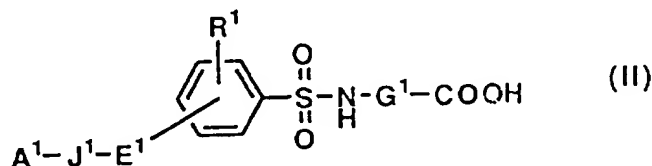


NO.	E	R ¹
1	-CO-NH-	CH ₃
2	-CO-NH-	CH(CH ₃) ₂
3	-NH-CO-	CH ₃
4	-NH-CO-	CH(CH ₃) ₂
5	-CO-O-	CH ₃
6	-CO-O-	CH(CH ₃) ₂
7	-O-CO-	CH ₃
8	-O-CO-	CH(CH ₃) ₂
9	-NH-CO-NH-	CH ₃
10	-NH-CO-NH-	CH(CH ₃) ₂
11	-O-CO-O-	CH ₃
12	-O-CO-O-	CH(CH ₃) ₂
13	-O-CO-NH-	CH ₃
14	-O-CO-NH-	CH(CH ₃) ₂
15	-NH-CO-O-	CH ₃
16	-NH-CO-O-	CH(CH ₃) ₂
17	-CO-CH ₂ -	CH ₃
18	-CO-CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
19	-CO-	CH ₃
20	-CO-	CH(CH ₃) ₂
21	-CS-NH-	CH ₃
22	-CS-NH-	CH(CH ₃) ₂
23	-NH-CS-	CH ₃
24	-NH-CS-	CH(CH ₃) ₂
25	-CS-O-	CH ₃
26	-CS-O-	CH(CH ₃) ₂
27	-O-CS-	CH ₃
28	-O-CS-	CH(CH ₃) ₂
29	-NH-CS-NH-	CH ₃
30	-NH-CS-NH-	CH(CH ₃) ₂
31	-O-CS-O-	CH ₃
32	-O-CS-O-	CH(CH ₃) ₂
33	-O-CS-NH-	CH ₃
34	-O-CS-NH-	CH(CH ₃) ₂
35	-NH-CS-O-	CH ₃
36	-NH-CS-O-	CH(CH ₃) ₂

(A) In the compounds of the present invention of the formula (I), the compound in which R² is not hydrogen, and A-J-E-, substituents of Ar in A, and R⁶ and R⁷ in G are not -COOH, -CSOH, amino, hydroxy or a group containing -COOH, -CSOH, amino or hydroxy, that is the compound of the formula (I-A):



wherein G¹, E¹, J¹ and A¹ are as hereinbefore defined for G, E, J and A, with the proviso that A¹-J¹-E¹-, substituents of Ar in A¹, and R⁶ and R⁷ in G¹ are not -COOH, -CSOH, amino, hydroxy or a group containing -COOH, -CSOH, amino or hydroxy, R^{2-A} is C1-8 alkyl, phenyl, or C1-4 alkyl substituted by phenyl, and the other symbols are as hereinbefore defined;
may be prepared by amidation of a compound of the formula (II):



wherein all the symbols are as hereinbefore defined;
with a compound of the formula (III):



wherein all the symbols are as hereinbefore defined.

The method of amidation is known. It includes the method

- (1) via an acyl halide,
- (2) via a mixed acid anhydride,
- (3) using a condensing agent.

These methods are explained as follows.

(1) The method via an acyl halide, for example, may be carried out in an organic solvent (e.g. chloroform, methylene chloride, diethyl ether or tetrahydrofuran) or without a solvent, using an acid halide (e.g. oxalyl chloride or thionyl chloride) at -20°C to reflux temperature, and the obtained acyl halide derivative may be reacted with an amine in an organic solvent (e.g. chloroform, methylene chloride, diethyl ether or tetrahydrofuran) in the presence of a tertiary amine (e.g. pyridine, triethyl amine, dimethyl aniline or dimethylaminopyridine) at 0-40°C.

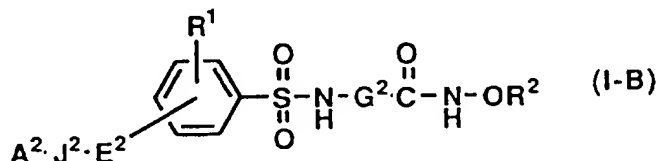
(2) The method via a mixed acid anhydride may be carried out, for example, by reacting a carboxylic acid with an acid halide (e.g. pivaloyl chloride, tosyl chloride, mesyl chloride, ethyl chloroformate or isobutyl chloroformate) in an organic solvent (e.g. chloroform, methylene chloride, diethyl ether or tetrahydrofuran) or without a solvent, in the presence of a tertiary amine (e.g. pyridine, triethylamine, dimethylaniline or dimethylaminopyridine) at -20°C-40°C, and the obtained mixed acid anhydride derivative may be reacted with a corresponding amine in an organic solvent (e.g. chloroform, methylene chloride, diethyl ether or tetrahydrofuran) at 0-40°C.

(3) The method using a condensing agent (e.g. 1, 3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 1-ethyl-3-[3-(dimethylamino) propyl]carbodiimide (EDC) or 2-chloro-1-methylpyridinium iodide) may be carried out, for example, by reacting a carboxylic acid with an amine in an organic solvent (e.g. chloroform, methylene chloride, dimethylformamide or diethyl ether) or without a solvent, optionally in the presence of a tertiary amine (e.g. pyridine, triethylamine, dimeth-

ylaniline or dimethylaminopyridine) using a condensing agent at 0-40°C.

The reactions described in (1), (2) and (3) be carried out under an inert gas (e.g. argon or nitrogen) to avoid water in order to obtain a preferable result.

(B) In the compounds of the present invention of the formula (I), the compound in which R² is hydrogen, or at least one of A-J-E-, substituents of Ar in A, and R⁶ or R⁷ in G is -COOH, -CSOH, amino, hydroxy or a group containing -COOH, -CSOH, amino or hydroxy, that is the compound of the formula (I-B):



wherein G², E², J² and A² are as hereinbefore defined for G, E, J and A, with the proviso that at least one of A²-J²-E²-, substituents of Ar in A², and R⁶ or R⁷ in G² is -COOH, -CSOH, amino, hydroxy or a group containing -COOH, -CSOH, amino or hydroxy, or R² is hydrogen, and the other symbols are as hereinbefore defined; may be prepared by deprotection under alkaline conditions or acidic conditions, or hydrogenolysis of a compound of the formula (I-A) prepared by the above method.

Deprotection under alkaline conditions, for example, may be carried out in an organic solvent (e.g. methanol, tetrahydrofuran or dioxane), using an alkali metal hydroxide (e.g. potassium hydroxide or sodium hydroxide), an alkaline earth metal hydroxide (e.g. calcium hydroxide) or a carbonate (e.g. sodium carbonate or potassium carbonate), an aqueous solution thereof or mixture thereof at 0-40°C.

Deprotection under acidic conditions, for example, may be carried out in a solvent (e.g. methylene chloride, dioxane, ethyl acetate, acetic acid, water or a mixture of two or more thereof), using an organic acid (e.g. trifluoroacetic acid), or an inorganic acid (e.g. hydrogen chloride or hydrogen bromide) or a mixture thereof at 0-120°C.

Hydrogenolysis, for example, may be carried out in a solvent [e.g. an ether (such as tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane or diethyl ether), an alcohol (such as methanol or ethanol), a benzene-type solvent (such as benzene or toluene), an amide (e.g. dimethylformamide), water, ethyl acetate, acetic acid or a mixture of two or more thereof], in the presence of a catalyst (e.g. palladium on carbon, palladium black, palladium hydroxide, platinum dioxide or Raney-nickel), optionally in the presence of an inorganic acid (e.g. hydrochloric acid, sulfuric acid, hypochlorous acid, boric acid or tetrafluoroboric acid) or an organic acid (e.g. acetic acid, p-toluenesulfonic acid, oxalic acid, trifluoroacetic acid or formic acid), at ordinary or elevated pressure of hydrogen gas or ammonium formate at 0-200°C.

As will be apparent to those skilled in the art, t-butyl or benzyl may be used as protecting groups for carboxy or hydroxy, but other groups which may be removed easily and selectively are also preferred. For example, the groups described in T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1991, may be used. Benzyloxy-carbonyl or t-butoxycarbonyl may be used as protecting groups for amino, but other groups which may be removed easily and selectively are also preferred. t-Butyl or benzyl may be used as protecting groups of hydroxamic acid, but other groups which may be removed easily and selectively are also preferred. For example, -C(CH₃)₂-OCH₃ may be used.

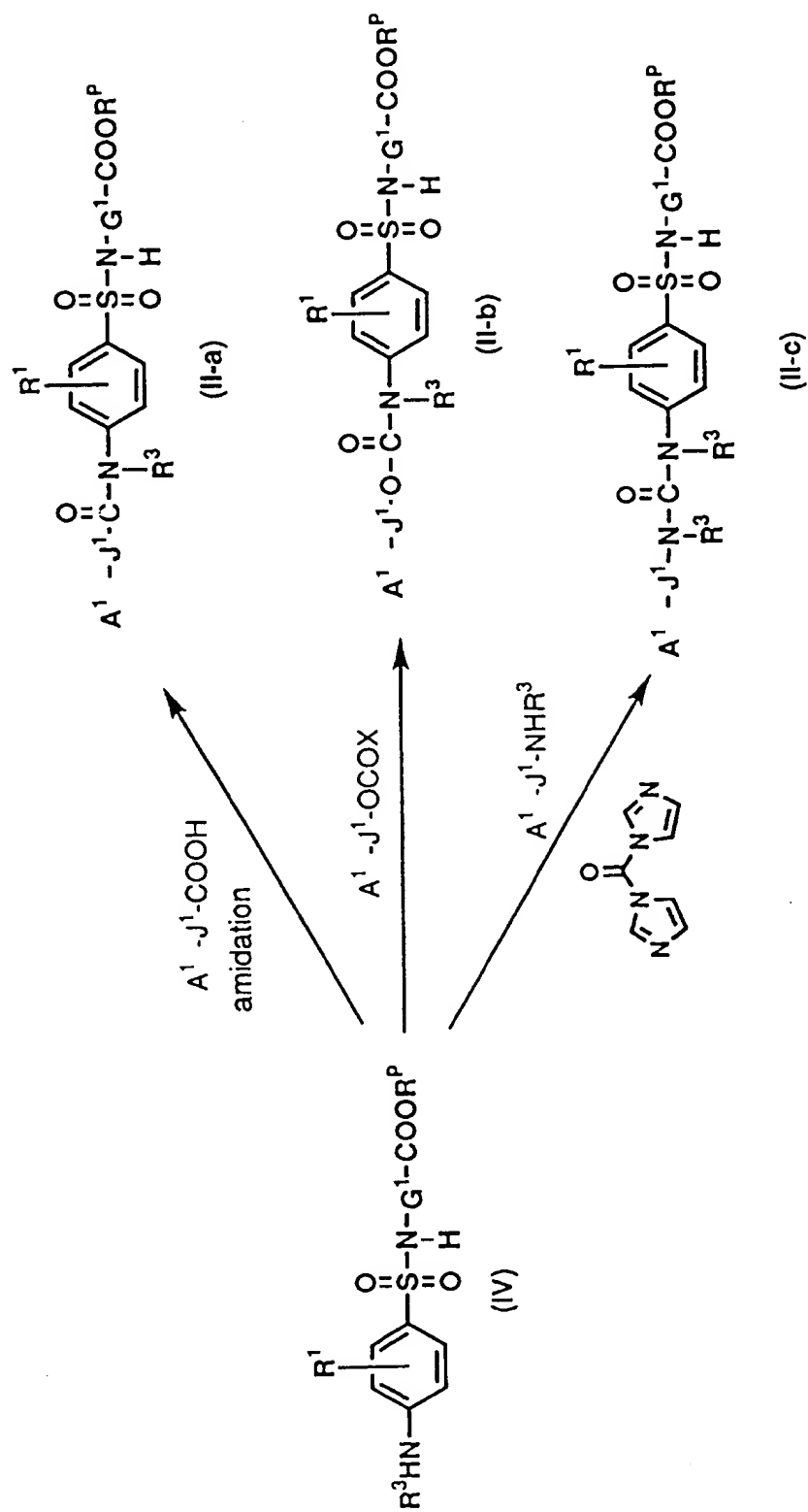
The desired compound of the present invention may be prepared using these protecting groups.

Besides, the compound of the formula (I-B) may be also prepared by reacting the above compound of the formula (II) with 1,1'-carbonyldiimidazole and hydroxylamine, followed by deprotection if necessary, e.g. deprotection under alkaline conditions or acidic conditions, or hydrogenolysis.

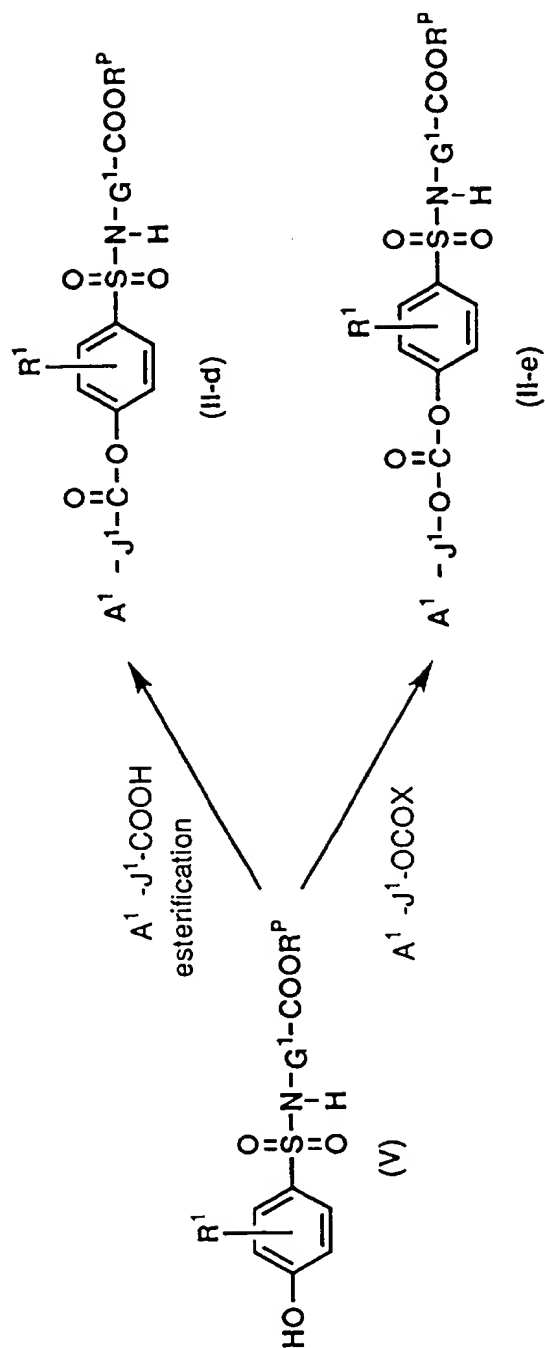
This type of reaction is known, for example, in an organic solvent (e.g. dimethylformamide or tetrahydrofuran), optionally in the presence of an amine (e.g. triethylamine or pyridine) at 0-40°C.

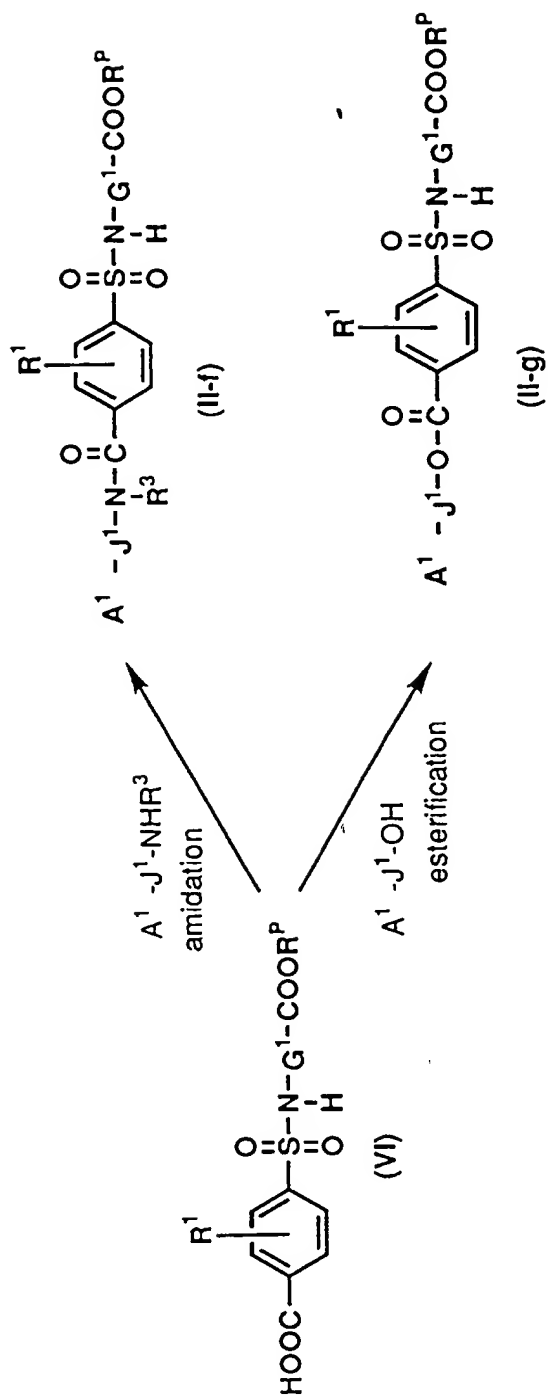
The compounds of the formula (II) may be prepared by known methods, methods described in the following schemes 1-7 or methods described in the Examples.

Scheme 1

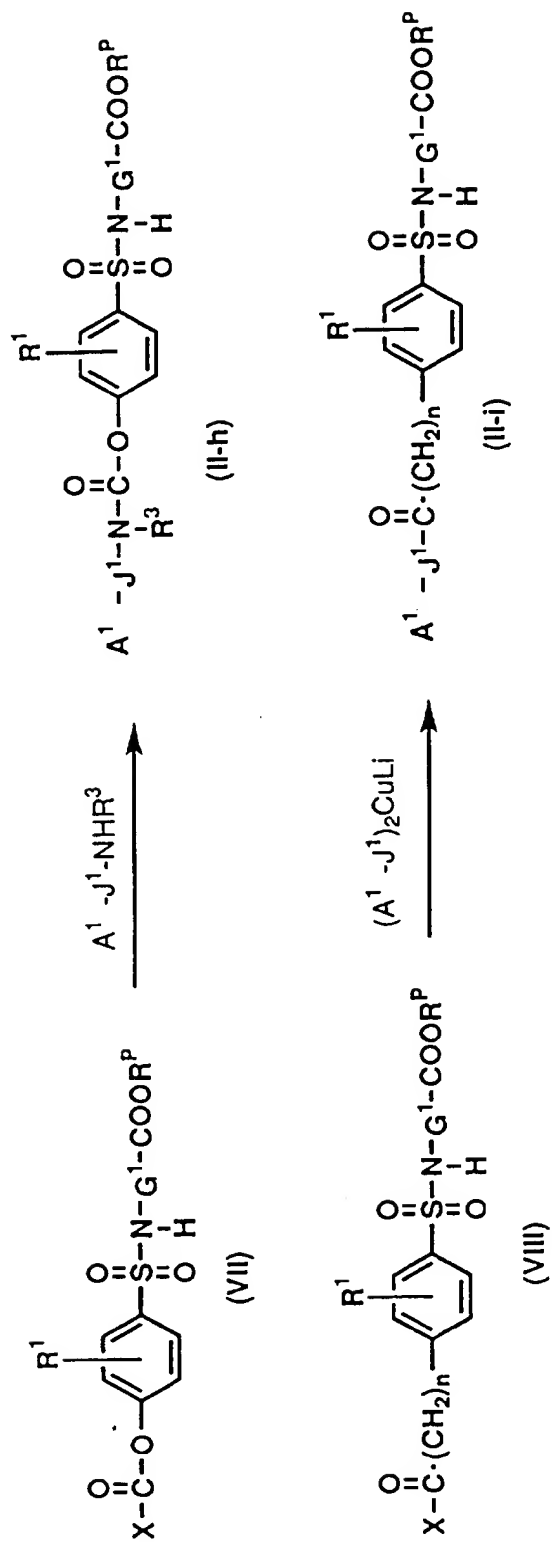


Scheme 2



Scheme 3

Scheme 4



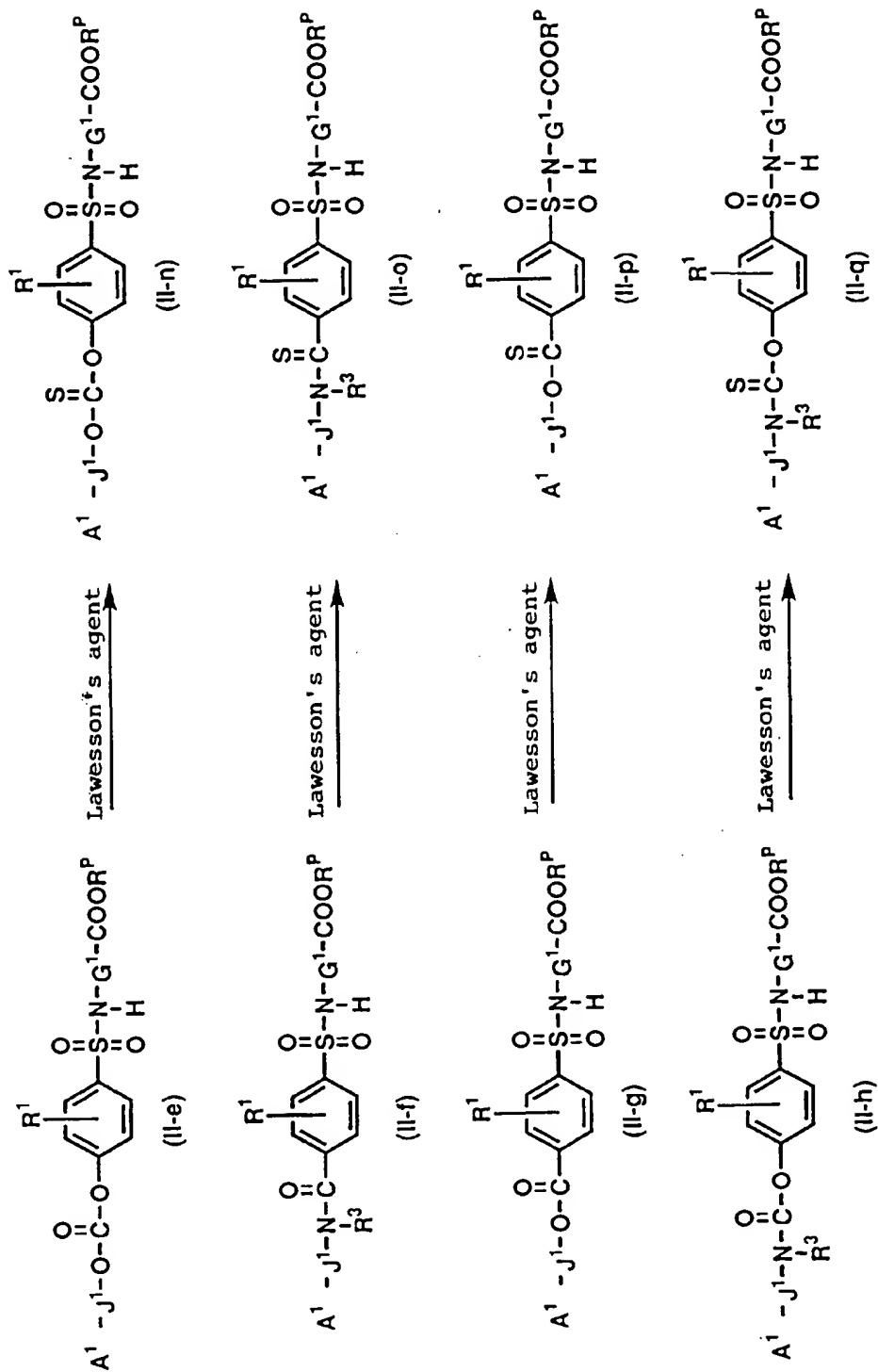
$$\begin{array}{ccc}
 \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{N}(\text{R}^3) - \text{C}(=\text{O}) - \text{J}^1 - \text{A}^1 \\ | \\ \text{S} = \text{N} - \text{G}^1 - \text{COOR}^p \\ || \\ \text{O} \end{array} & \xrightarrow{\text{Lawesson's agent}} & \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{N}(\text{R}^3) - \text{C}(=\text{O}) - \text{J}^1 - \text{A}^1 \\ | \\ \text{S} = \text{N} - \text{G}^1 - \text{COOR}^p \\ || \\ \text{O} \end{array} \\
 \text{(II-a)} & & \text{(II-i)}
 \end{array}$$

$$\begin{array}{ccc}
 \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{N}(\text{R}^3) - \text{C}(=\text{O}) - \text{J}^1 - \text{A}^1 \\ | \\ \text{S} = \text{N} - \text{G}^1 - \text{COOR}^p \\ || \\ \text{O} \end{array} & \xrightarrow{\text{Lawesson's agent}} & \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{N}(\text{R}^3) - \text{C}(=\text{O}) - \text{J}^1 - \text{A}^1 \\ | \\ \text{S} = \text{N} - \text{G}^1 - \text{COOR}^p \\ || \\ \text{O} \end{array} \\
 \text{(II-b)} & & \text{(II-k)}
 \end{array}$$

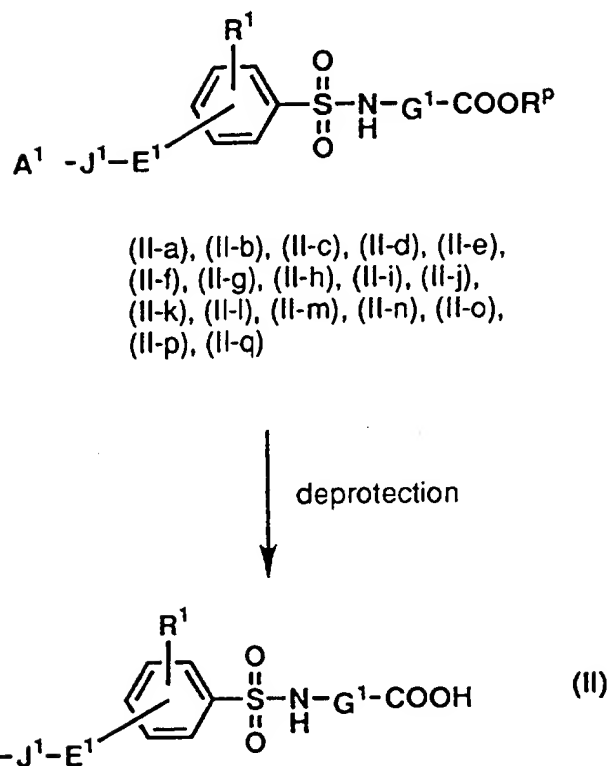
$$\begin{array}{ccc}
 \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{N}(\text{R}^3) - \text{C}(=\text{O}) - \text{J}^1 - \text{A}^1 \\ | \\ \text{S} = \text{N} - \text{G}^1 - \text{COOR}^p \\ || \\ \text{O} \end{array} & \xrightarrow{\text{Lawesson's agent}} & \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{N}(\text{R}^3) - \text{C}(=\text{O}) - \text{J}^1 - \text{A}^1 \\ | \\ \text{S} = \text{N} - \text{G}^1 - \text{COOR}^p \\ || \\ \text{O} \end{array} \\
 \text{(II-c)} & & \text{(II-l)}
 \end{array}$$

$$\begin{array}{ccc}
 \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{N}(\text{R}^3) - \text{C}(=\text{O}) - \text{J}^1 - \text{A}^1 \\ | \\ \text{S} = \text{N} - \text{G}^1 - \text{COOR}^p \\ || \\ \text{O} \end{array} & \xrightarrow{\text{Lawesson's agent}} & \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{N}(\text{R}^3) - \text{C}(=\text{O}) - \text{J}^1 - \text{A}^1 \\ | \\ \text{S} = \text{N} - \text{G}^1 - \text{COOR}^p \\ || \\ \text{O} \end{array} \\
 \text{(II-d)} & & \text{(II-m)}
 \end{array}$$

Scheme 6



Scheme 7



In the above schemes, R^P is a carboxyl-protecting group (e.g. benzyl or t-butyl), n is 0 or 1 and the other symbols are as hereinbefore defined.

Each reaction in the above schemes may be carried out by a known method. In the above schemes, the compounds of formulae (IV), (V), (VI), (VII) and (VIII) are known per se or may be prepared by known methods.

In each reaction in the present specification, products may be purified by conventional techniques. For example, purification may be carried out by distillation at atmospheric or reduced pressure, by high performance liquid chromatography, by thin layer chromatography or by column chromatography using silica gel or magnesium silicate, by washing or by recrystallization. Purification may be carried out after each reaction, or after a series of reactions.

The other starting materials and reagents in the present invention are known per se or may be prepared by known methods.

The potency of inhibitory activity against each matrix metalloproteinase is confirmed as below. The IC₅₀ value for inhibition of gelatinase A activity is determined as follows.

(1) Inhibitory activity against gelatinase A

Progelatinase A (7μl; in assay buffer (90μl)) was purified from human normal skin dermal fibroblasts (HNDF). It was activated by the addition of 10mM p-aminophenylmercuric acetate (APMA) (10μl) for 1 hour at 37°C.

The solution of activated gelatinase A (7μl/tube, 98μl) was mixed with various concentrations of the test compound or dimethylsulfoxide (2μl) and gelatin (100μl) labeled with 0.05% fluorescein isothiocyanate (FITC) and incubated for 2 hours at 37°C. The reaction was terminated by the addition of 0.1M Tris-HCl (pH9.5) containing 94.7% ethanol (750μl). The mixture was stirred and then allowed to stand for 30 minutes at 0°C. The mixture was centrifuged for 30 minutes at 900xg. The IC₅₀ was determined by measuring the fluorescent intensity in the supernatant (Ex = 495nm, and Em = 520nm). The results are shown in Table 24 (Example number 2 and 2(3)).

Alternatively the inhibitory activity of the test compound was measured by using the synthetic substrate (MOC-Ac-Pro-Leu-Gly-Leu-A₂pr(Dnp)-Ala-Arg-NH₂). The substrate solution (890μl; the final concentration was 13.5μM) was mixed with various concentrations of the test compound or dimethylsulfoxide (10ml) for 5 minutes at 37°C. The activated gelatinase A (7μl/tube, 100μl) was added to the reaction mixture and further incubated for 20 minutes at 37°C. 0.1M sodium acetate buffer (2ml; pH4.0) was added into the mixture. The IC₅₀ was determined by measuring the fluorescent intensity (Ex = 328nm, and Em = 393nm) in this solution. The results are shown in Table 24 (Example number 2(4) and 3(2)).

Table 24

Example No.	IC ₅₀ (μM)
2	0.0017
2(3)	0.0010
2(4)	0.00061
3(2)	0.00023

The toxicity of the compounds of the present invention is very low and therefore the compounds may be considered safe for pharmaceutical use.

Inhibition of gelatinases is useful for prevention and/or treatment of diseases induced by overexpression or excess activity of gelatinases, for example, rheumatoid diseases, arthrosclerosis, unusual bone resorption, osteoporosis, periodontitis, interstitial nephritis, arteriosclerosis, pulmonary emphysema, cirrhosis, cornea injury, metastasis of, invasion of or growth of tumor cells, autoimmune disease (e.g. Crohn's disease, Sjogren's syndrome), disease caused by vascular emigration or infiltration of leukocytes, arterialization in animals including human beings, especially human beings.

For the purpose above described, the compounds of the formula (I), of the present invention, non-toxic salts thereof (e.g. acid addition salts or hydrates) may normally be administered systemically or locally, usually by oral or parenteral administration.

The doses to be administered are determined depending upon, for example, age, body weight, symptom, the desired therapeutic effect, the route of administration, and the duration of the treatment. In the human adult, the doses per person are generally from 1 mg to 1000 mg, by oral administration, up to several times per day, and from 1 mg to 100 mg, by parenteral administration (preferably intravenous administration), up to several times per day, or continuous administration for from 1 to 24 hours per day from vein.

As mentioned above, the doses to be used depend upon various conditions. Therefore, there are cases in which doses lower than or greater than the ranges specified above may be used.

The compounds of the present invention may be administered in the form of, for example, solid compositions, liquid compositions or other compositions for oral administration, injections, liniments or suppositories for parenteral administration.

Solid compositions for oral administration include compressed tablets, pills, capsules, dispersible powders, and granules.

Capsules include hard capsules and soft capsules.

In such compositions, one or more of the active compound(s) may be admixed with at least one inert diluent (such as lactose, mannitol, glucose, hydroxypropyl cellulose, microcrystalline cellulose, starch, polyvinylpyrrolidone or magnesium metasilicate aluminate). The compositions may also comprise, as is normal practice, additional substances other than inert diluents: e.g. lubricating agents (such as magnesium stearate), disintegrating agents (such as cellulose calcium glycolate), stabilizing agents, and agents to assist dissolution (such as glutamic acid or aspartic acid).

The tablets or pills may, if desired, be coated with a film of gastric or enteric material (such as sugar, gelatin, hydroxypropyl cellulose or hydroxypropylmethyl cellulose phthalate), or be coated with two or more films. And further, coating may include containment within capsules of absorbable materials such as gelatin.

Liquid compositions for oral administration include pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, syrups and elixirs. In such compositions, one or more of the active compound(s) may be contained in inert diluent(s) commonly used in the art (e.g. purified water or ethanol). Besides inert diluents, such compositions may also comprise adjuvants (such as wetting agents or suspending agents), sweetening agents, flavouring agents, perfuming agents, and preserving agents.

Other compositions for oral administration include spray compositions which may be prepared by known methods and which comprise one or more of the active compound(s). Spray compositions may comprise additional substances other than inert diluents: e.g. stabilizing agents (such as sodium sulfate), isotonic buffers (such as sodium chloride, sodium citrate or citric acid). For preparation of such spray compositions, for example, the method described in the United

States Patent No. 2,868,691 or 3,095,355 may be used.

Injectons for parenteral administration include sterile aqueous or non-aqueous solutions, suspensions and emulsions. Aqueous solutions and suspensions include distilled water for injection and physiological salt solution. Non-aqueous solutions and suspensions may include propylene glycol, polyethylene glycol, vegetable oil such as olive oil, alcohol such as ethanol or POLYSORBATE80 (registered trade mark).

Injectons may comprise additional ingredients other than inert diluents: e.g. preserving agents, wetting agents, emulsifying agents, dispersing agents, stabilizing agents, assisting agents such as agents to assist dissolution (e.g. glutamic acid or aspartic acid).

They may be sterilized for example, by filtration through a bacteria-retaining filter, by incorporation of sterilizing agents in the compositions or by irradiation. They may also be manufactured in the form of sterile solid compositions which may be dissolved in sterile water or some other sterile diluent(s) for injection immediately before use.

Other compositions for parenteral administration include liquids for external use, and endermic liniments, ointment, suppositories for rectal administration and pessaries for vaginal administration which comprise one or more of the active compound(s) and may be prepared by methods known *per se*.

Reference example and Example

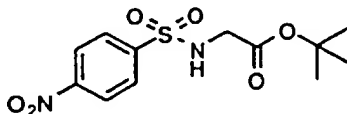
The following reference examples and examples illustrate the present invention, but do not limit the present invention.

The solvents in parentheses show the developing or eluting solvents and the ratios of the solvents used are by volume in chromatographic separations or TLC.

The solvents in parentheses in NMR show the solvents used in measurement.

Reference example 1

N-[(4-Nitrophenyl)sulfonyl]glycine t-butyl ester

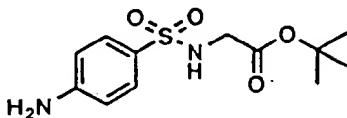


4-Nitrobenzenesulfonyl chloride (46.3 g) was added to a solution of glycine t-butyl ester hydrochloride (35 g) in pyridine (200 ml). The mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was concentrated. The residue was washed with water and then a mixture of hexane and ethyl acetate (9 : 1) and dried to give the title compound (61.4 g) having the following physical data.

TLC: Rf 0.18 (Hexane : Ethyl acetate = 4 : 1).

Reference example 2

N-[(4-Aminophenyl)sulfonyl]glycine t-butyl ester

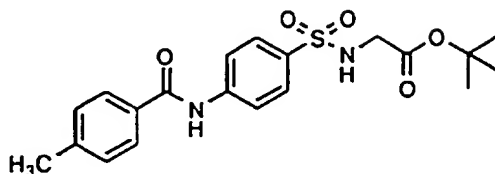


To a solution of the compound prepared in reference example 1 (57.1 g) in ethanol (200 ml) and tetrahydrofuran (200 ml), 10% palladium carbon (2.2 g) was added. The mixture was stirred at room temperature for 3 hours under an atmosphere of hydrogen. The reaction mixture was filtered through celite (registered trade mark). The filtrate was concentrated. The residue was washed with a mixture of hexane and ethyl acetate (4 : 1) and dried to give the title compound (50 g) having the following physical data.

TLC: Rf 0.36 (Hexane : Ethyl acetate = 1 : 1).

Reference example 3

N-[[4-(p-Toluylamino)phenyl]sulfonyl]glycine t-butyl ester



To a solution of the compound prepared in reference example 2 (1.2 g) in pyridine (10 ml), p-toluyl chloride (0.5 ml) was added at 0°C. The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. To the reaction mixture, 1 N hydrochloric acid (100 ml) was added. The mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The residue was washed with ether and dried to give the title compound (1.52 g) having the following physical data.

TLC: Rf 0.56 (Hexane : Ethyl acetate = 1 : 1),

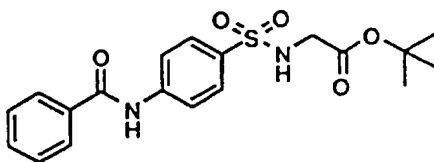
NMR (CDCl₃): δ 8.08-8.00 (1H, br.s), 7.86 (2H, d, J=9.2Hz), 7.82 (2H, d, J=9.2Hz), 7.78 (2H, d, J=8.2Hz), 7.31 (2H, d, J=8.2Hz), 5.04 (1H, t, J=5.4Hz), 3.67 (2H, d, J=5.4Hz), 2.44 (3H, s), 1.37 (9H, s).

Reference example 3(1)-3(7)

The compounds having the following physical data were obtained by the same procedure as a series of reactions of reference example 3, using a corresponding compound.

Reference example 3(1)

N-[[4-(Benzoylamino)phenyl]sulfonyl]glycine t-butyl ester

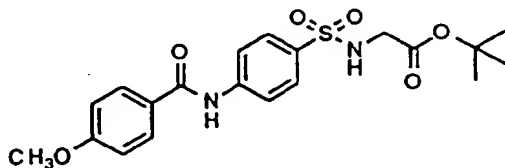


TLC: Rf 0.70 (Ethyl acetate),

NMR (CDCl₃): δ 8.02 (1H, s), 7.9-7.8 (6H, m), 7.6-7.3 (3H, m), 5.02 (1H, t, J=5.4Hz), 3.68 (2H, d, J=5.4Hz), 1.37 (9H, s).

Reference example 3(2)

N-[[4-(4-Methoxybenzoylamino)phenyl]sulfonyl]glycine t-butyl ester

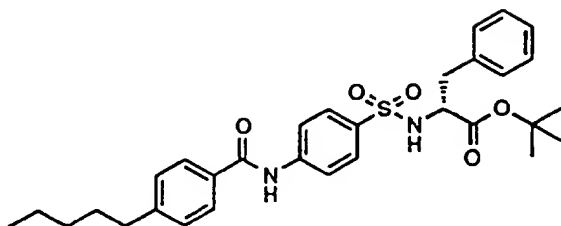


TLC: Rf 0.40 (Hexane : Ethyl acetate = 1 : 1),

NMR (CDCl₃): δ 7.94-7.90 (1H, br.s), 7.86 (2H, d, J=9.2Hz), 7.85 (2H, d, J=8.8Hz), 7.79 (2H, d, J=9.2Hz), 6.99 (2H, d, J=8.8Hz), 5.00 (1H, t, J=5.4Hz), 3.89 (3H, s), 3.67 (2H, d, J=5.4Hz), 1.37 (9H, s).

Reference example 3(3)

N-[[4-(4-Pentylbenzoylamino)phenyl]sulfonyl]-D-phenylalanine t-butyl ester

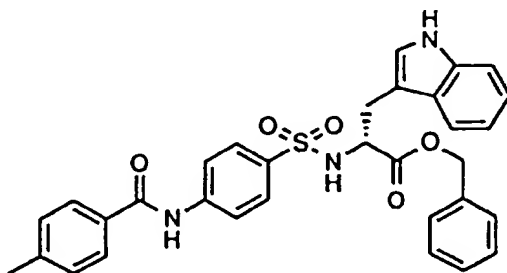


TLC: Rf 0.66 (Hexane : Ethyl acetate = 3 : 2),

NMR (CDCl₃): δ 7.95 (1H, s), 7.84-7.68 (6H, m), 7.35-7.08 (7H, m), 5.10 (1H, d, J=10.0Hz), 4.14-4.00 (1H, m), 3.02 (2H, d, J=6.0Hz), 2.67 (2H, t, J=7.8Hz), 1.72-1.56 (2H, m), 1.48-1.25 (4H, m), 1.21 (9H, s), 0.89 (3H, t, J=5.0Hz).

Reference example 3(4)

N-[[4-(p-Toluyloxyamino)phenyl]sulfonyl]-D-tryptophan benzyl ester

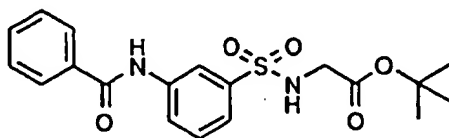


TLC: Rf 0.32 (Hexane : Ethyl acetate = 1 : 1),

NMR (CDCl₃ + CD₃OD): δ 7.81 (2H, d, J=8.0Hz), 7.56 (4H, s), 7.43 (1H, d, J=7.0Hz), 7.35-7.25 (6H, m), 7.15-7.00 (4H, m), 6.81 (1H, s), 4.92 (2H, s), 4.25 (1H, m), 3.18 (2H, m), 2.45 (3H, s).

Reference example 3(5)

N-[[3-(Benzoylamino)phenyl]sulfonyl]glycine t-butyl ester

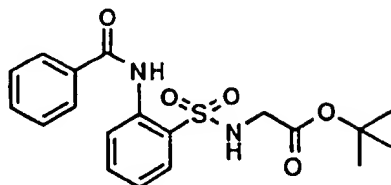


TLC: Rf 0.65 (Hexane : Ethyl acetate = 1 : 1),

NMR (CDCl₃): δ 8.26-8.16 (2H, m), 8.00 (1H, t, J=1.8Hz), 7.94-7.87 (2H, m), 7.66-7.46 (5H, m), 5.24 (1H, t, J=5.4Hz), 3.70 (2H, d, J=5.4Hz), 1.35 (9H, s).

Reference example 3(6)

N-[[2-(Benzoylamino)phenyl]sulfonyl]glycine t-butyl ester

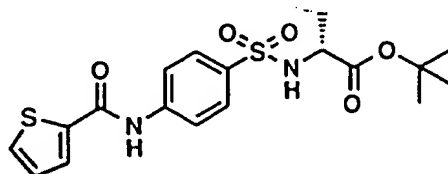


TLC: Rf 0.51 (Hexane : Ethyl acetate = 3 : 2),

NMR (CDCl₃): δ 10.27 (1H, s), 8.73 (1H, d, J=8.4Hz), 8.05-7.94 (2H, m), 7.90 (1H, dd, J=1.8Hz, 8.0Hz), 7.70-7.45 (4H, m), 7.30-7.18 (1 H, m), 5.20 (1H, t, J=5.2Hz), 3.61 (2H, d, J=5.2Hz), 1.33 (9H, s).

Reference example 3(7)

N-[[4-(2-Thienylcarbonylamino)phenyl]sulfonyl]-D-alanine t-butyl ester

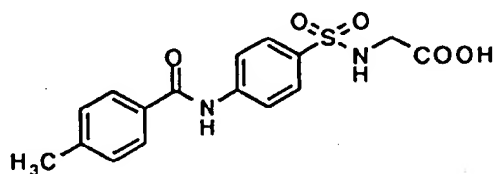


TLC : Rf 0.25 (Hexane : Ethyl acetate = 2 : 1),

NMR (DMSO-d₆): δ 10.51 (1H, s), 8.12-8.05 (2H, m), 7.94-7.88 (3H, m), 7.74 (2H, d, J=8.8Hz), 7.24 (1H, t, J=3.8Hz), 3.72 (1H, quint, J=7.4Hz), 1.27 (9H, s), 1.14 (3H, d, J=7.4Hz).

Reference example 4

N-[[4-(p-Toluoilamino)phenyl]sulfonyl]glycine



A mixture of the compound prepared in reference example 3 (1.45 g) in trifluoroacetic acid (10 ml) and water (1 ml) was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was concentrated. The residue was washed with ether and dried to give the title compound (1.16 g) having the following physical data.

TLC: Rf 0.48 (Chloroform : Methanol : acetic acid = 16 : 3 : 1),

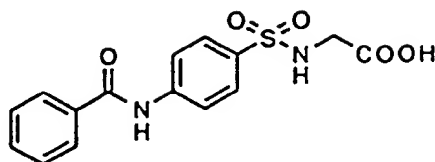
NMR (DMSO-d₆): δ 10.46 (1H, s), 8.02-7.84 (1H), 7.97 (2H, d, J=9.0Hz), 7.88 (2H, d, J=8.0Hz), 7.75 (2H, d, J=9.0Hz), 7.34 (2H, d, J=8.0Hz), 3.55 (2H, d, J=6.2Hz), 2.40 (3H, s).

Reference example 4(1)-4(7)

The compounds having the following physical data were obtained by the same procedure as a series of reactions of reference example 4 or by means of a different deprotection method (e.g. hydrogenolysis), using the compound prepared in reference example 3(1)-3(7) instead of the compound prepared in reference example 3:

Reference example 4(1)

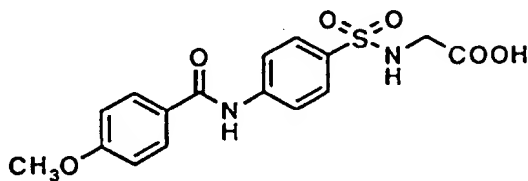
N-[[4-(Benzoylamino)phenyl]sulfonyl]glycine



TLC: Rf 0.19 (Chloroform : Methanol : Acetic acid : Water = 50 : 10 : 1 : 1),
 NMR (CD₃OD): δ 8.0-7.8 (6H, m), 7.6-7.5 (3H, m), 3.70 (2H, s).

Reference example 4(2)

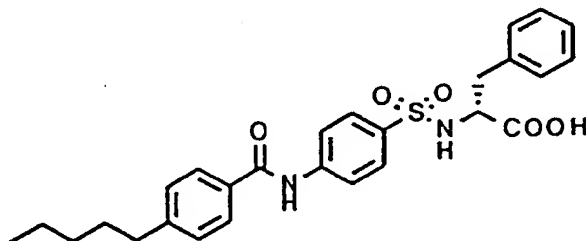
N-[[4-(4-Methoxybenzoylamino)phenyl]sulfonyl]glycine



TLC: Rf 0.43 (Chloroform : Methanol : Acetic acid = 16 : 3 : 1),
 NMR (DMSO-d₆): δ 10.39 (1H, s), 7.97 (2H, d, J=8.8Hz), 7.95 (2H, d, J=9.0Hz), 7.89 (1H, t, J=6.2Hz), 7.75 (2H, d, J=9.0Hz), 7.70 (2H, d, J=8.8Hz), 3.84 (3H, s), 3.55 (2H, d, J=6.2Hz).

Reference example 4(3)

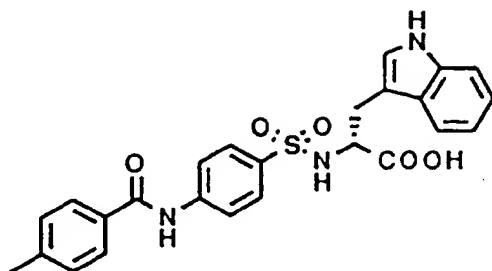
N-[[4-(4-Pentylbenzoylamino)phenyl]sulfonyl]-D-phenylalanine



TLC: Rf 0.21 (Chloroform : Methanol : Acetic acid = 95 : 4 : 1),
 NMR (DMSO-d₆): δ 13.00-12.20 (1H, br.s), 10.40 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=9.0Hz), 7.88 (2H, d, J=8.6Hz), 7.84 (2H, d, J=8.4Hz), 7.52 (2H, d, J=8.6Hz), 7.34 (2H, d, J=8.4Hz), 7.28-7.08 (5H, m), 3.92-3.78 (1H, m), 2.93 (1H, dd, J=5.8, 13.4Hz), 2.71 (1H, dd, J=8.8, 13.4Hz), 2.66 (2H, t, J=8.2Hz), 1.70-1.50 (2H, m), 1.44-1.18 (4H, m), 0.87 (3H, t, J=6.8Hz).

Reference example 4(4)

N-[[4-(p-Toluoilamino)phenyl]sulfonyl]-D-tryptophan

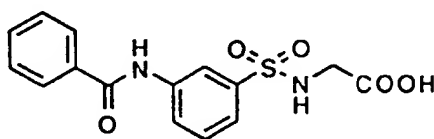


TLC: Rf 0.13 (Chloroform : Methanol : Acetic acid : Water = 100 : 10 : 1 : 1),

NMR (DMSO-d₆): δ 12.57 (1H, br.s), 10.8 (1H, s), 10.42 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=8.8Hz), 7.9-7.8 (4H, m), 7.59 (2H, d, J=8.8Hz), 7.4-7.25 (4H, m), 7.1-6.9 (3H, m), 3.95-3.85 (1H, m), 3.04 (1H, dd, J=6.0, 18.0Hz), 2.84 (1H, dd, J=7.4, 18.0Hz), 2.39 (3H, s).

Reference example 4(5)

N-[[3-(Benzoylamino)phenyl]sulfonyl]glycine

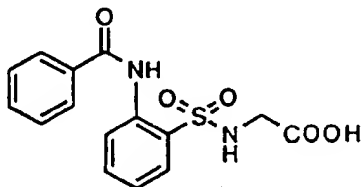


TLC: Rf 0.36 (Chloroform : Methanol : Acetic acid = 16 : 3 : 1),

NMR (DMSO-d₆): δ 10.54 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.14-7.90 (4H, m), 7.68-7.44 (5H, m), 3.60 (2H, d, J=6.0Hz).

Reference example 4(6)

N-[[2-(Benzoylamino)phenyl]sulfonyl]glycine

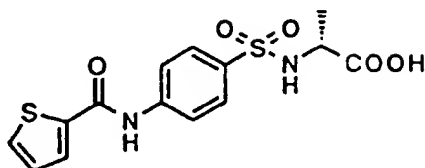


TLC: Rf 0.34 (Chloroform : Methanol : Acetic acid = 90 : 10 : 1),

NMR (DMSO-d₆): δ 13.00-12.60 (1H, br.s), 10.26 (1H, s), 8.67-8.56 (1H), 8.52-8.44 (1H, m), 8.02-7.92 (2H, m), 7.87 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.74-7.54 (4H, m), 7.38-7.27 (1H, m), 3.65 (2H, d, J=4.6Hz).

Reference example 4(7)

N-[[4-(2-Thienylcarbonylamino)phenyl]sulfonyl]-D-alanine

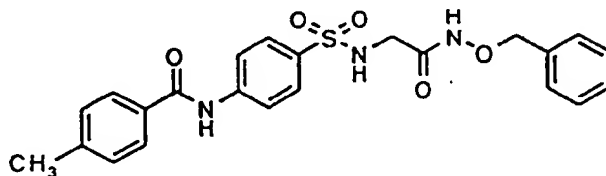


TLC: Rf 0.21 (Chloroform : Methanol : Water = 4 : 1 : 0.1),

NMR (DMSO-d₆): δ 12.60 (1H, br.s), 10.49 (1H, s), 8.05-7.98 (2H, m), 7.91-7.85 (3H, m), 7.73 (2H, d, J=8.8Hz), 7.21 (1H, t, J=3.8Hz), 3.77-3.68 (1H, m), 1.13 (3H, d, J=7.2Hz).

Example 1

N-Benzoyloxy-N-[N'-[[4-(p-Toluoylamino)phenyl]sulfonyl]glycyl]amide



N-Benzylhydroxylamine hydrochloride (192 mg), 1-ethyl-3-[3-(dimethylamino)propyl]carbodiimide (230 mg), 1-hydroxybenzotriazole (199 mg) and triethylamine (0.34 ml) were added, successively, to a solution of the compound prepared in reference example 4 (348 mg) in N, N-dimethylformamide (5 ml). The mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated. Ethyl acetate was added into the residue. The solution was washed with 1 N hydrochloric acid, water, aqueous solution of sodium carbonate and water, and then dried and concentrated. The residue was washed with ether and dried to give the title compound (417mg) having the following physical data.

TLC ; Rf 0.52 (Chloroform : Methanol : Acetic acid = 9 : 1 : 0.5),

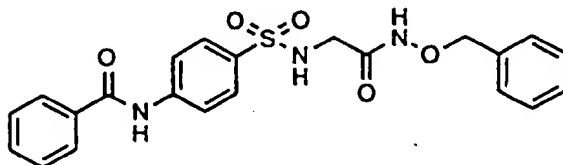
NMR (DMSO-d₆+CCl₄): δ 11.17 (1H, s), 10.48 (1H, s), 7.98 (2H, d, J=8.8Hz), 7.87 (2H, d, J=7.8Hz), 7.76 (2H, d, J=8.8Hz), 8.1-7.7 (1H, br.s), 7.50-7.25 (7H, m), 4.66 (2H, s), 2.40 (2H, s).

Example 1(1)-1(4)

The compounds having the following physical data were obtained by the same procedure as a series of reactions of example 1, using the compound prepared in reference example 4(1)-4(4) instead of the compound prepared in reference example 4.

Example 1(1)

N-Benzoyloxy-N-[N'-[[4-(benzoylamino)phenyl]sulfonyl]glycyl]amide

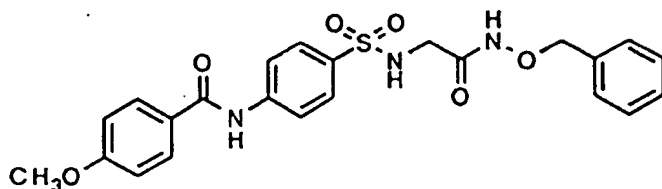


EP 0 757 984 A1

TLC : Rf 0.38 (Chloroform : Methanol : Acetic acid : Water = 100 : 10 : 1 : 1),
NMR (CDCl₃+CD₃OD) : δ 7.95-7.8 (6H, m), 7.6-7.45 (3H, m), 7.37 (5H, s), 4.79 (2H, s), 3.50 (2H, s).

Example 1(2)

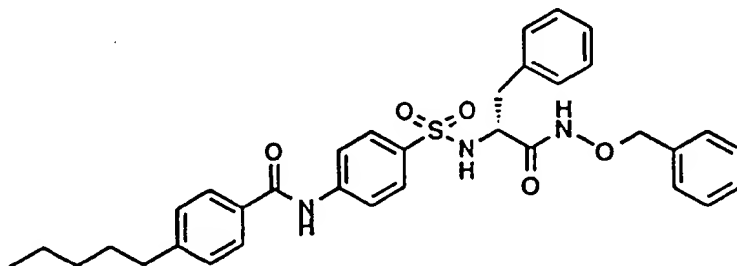
N-Benzyloxy-N-[N'-[[4-(4-methoxybenzoylamino)phenyl]sulfonyl]glycyl]amide



TLC : Rf 0.52 (Chloroform : Methanol = 9 : 1),
NMR (d6-DMSO): δ 11.17 (1H, s), 10.41 (1H, s), 8.04-7.84 (1H), 7.97 (2H, d, J=8.8Hz), 7.95 (2H, d, J=8.8Hz), 7.75 (2H, d, J=8.8Hz), 7.42-7.28 (5H, m), 7.07 (2H, d, J=8.8Hz), 4.66 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.40-3.30 (2H).

Example 1(3)

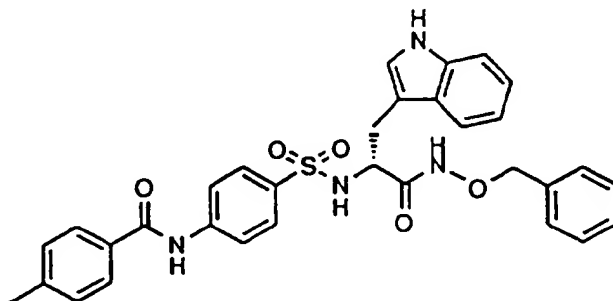
N-Benzyloxy-N-[N'-[[4-(4-pentylbenzoylamino)phenyl]sulfonyl]-D-phenylalanyl]amide



TLC : Rf 0.54 (Chloroform : Methanol = 19 : 1),
NMR (DMSO-d6): δ 11.21 (1H, s), 10.43 (1H, s), 8.23 (1H, d, J=9.0Hz), 7.89 (2H, d, J=8.8Hz), 7.83 (2H, d, J=8.4Hz), 7.62 (2H, d, J=8.8Hz), 7.40-7.08 (12H, m), 4.41 (1H, d, J=11.0Hz), 4.34 (1H, d, J=11.0Hz), 3.85-3.68 (1H, m), 2.79 (1H, dd, J=6.8, 13.6Hz), 2.73-2.60 (1H), 2.65 (2H, t, J=8.2Hz), 1.70-1.50 (2H, m), 1.45-1.20 (4H, m), 0.86 (3H, t, J=6.6Hz).

Example 1(4)

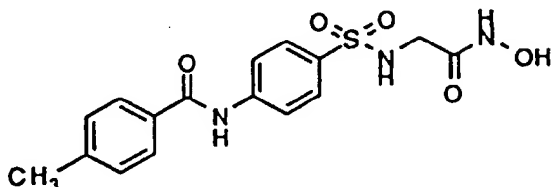
N-Benzyloxy-N-[N'-[[4-(p-toluoylamino)phenyl]sulfonyl]-D-tryptophyl]amide



TLC : Rf 0.36 (Chloroform : Methanol = 9 : 1),
 NMR (DMSO-d6): δ 11.19 (1H, s), 10.80 (1H, s), 10.41 (1H, s), 8.16 (1H, d, J=8.2Hz), 7.84 (4H, m), 7.65 (2H, d, J=8.8Hz), 7.36-6.92 (12H, m), 4.39 (1H, d, J=13.9Hz), 4.30 (1H, d, J=13.9Hz), 3.78 (1H, q, J=8.2Hz), 3.05-2.70 (2H, m), 2.40 (3H, s).

Example 2

N-Hydroxy-N-[N'-[[4-(p-toluylamino)phenyl]sulfonyl]glycyl]amide



10% Palladium carbon (30 mg) was added to a solution of the compound prepared in example 1 (150 mg) in N, N-dimethylformamide (10 ml). The mixture was stirred at room temperature for 2 hour, under atmosphere of hydrogen. The reaction mixture was filtered through celite and the filtrate was concentrated. Ether was added into the residue, and the crystals which appeared were collected by filtration and dried to give the title compound (80 mg) having the following physical data.

TLC : Rf 0.21 (Chloroform : Methanol : Acetic acid = 9 : 1 : 0.5),

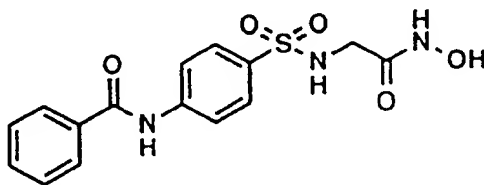
NMR (CD₃OD+DMSO-d6): δ 8.10-7.70 (6H, m), 7.34 (2H, d, J=7.81Hz), 3.48 (2H, s), 2.43 (3H, s).

Example 2(1)-2(4)

The compounds having the following physical data were obtained by the same procedure as a series of reactions of example 2, using the compound prepared in example 1(1)-1(4) instead of the compound prepared in example 1.

Example 2(1)

N-Hydroxy-N-[N'-[[4-(benzoylamino)phenyl]sulfonyl]glycyl]amide

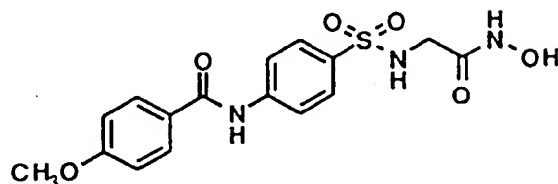


TLC : Rf 0.04 (Chloroform : Methanol : Acetic acid : Water = 100 : 10 : 1 : 1),

NMR (DMSO-d6): δ 10.58 (1H, s), 10.53 (0.5H, s), 8.86 (0.5H, s), 8.0-7.95 (4H, m), 7.9-7.75 (2H, m), 7.6-7.5 (3H, m), 3.33 (2H, s).

Example 2(2)

N-Hydroxy-N-[N'-[[4-(4-methoxybenzoylamino)phenyl]sulfonyl]glycyl]amide

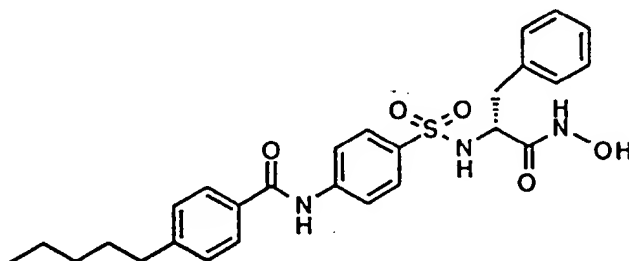


TLC: Rf 0.38 (Chloroform: Methanol: Acetic acid = 16: 3: 1),

NMR (DMSO-d6): δ 10.52 (1H, s), 10.40 (1H, s), 8.86 (1H, s), 7.97 (4H, d, J=8.8Hz), 7.90-7.70 (1H), 7.76 (2H, d, J=8.8Hz), 7.07 (2H, d, J=8.8Hz), 3.85 (3H, s), 3.40-3.10 (2H).

Example 2(3)

N-Hydroxy-N-[N'-[[4-(4-pentylbenzoylamino)phenyl]sulfonyl]-D-phenylalanyl]amide

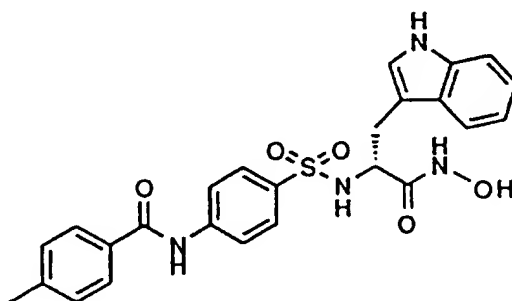


TLC: Rf 0.42 (Chloroform: Methanol = 9: 1),

NMR (DMSO-d6): δ 10.41 (1H, s), 7.88 (2H, d, J=8.4Hz), 7.84 (2H, d, J=8.4Hz), 7.54 (2H, d, J=8.4Hz), 7.35 (2H, d, J=8.4Hz), 7.26-7.00 (5H, m), 3.77 (1H, t, J=6.6Hz), 2.90-2.72 (1H, m), 2.72-2.56 (3H, m), 1.70-1.50 (2H, m), 1.50-1.10 (4H, m), 0.87 (3H, t, J=6.8Hz).

Example 2(4)

N-Hydroxy-N-[N'-[[4-(p-toluylamino)phenyl]sulfonyl]-D-tryptophyl]amide

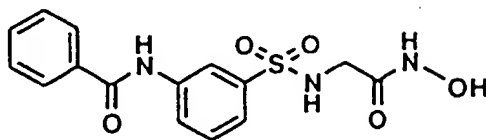


TLC: Rf 0.59 (Chloroform: Methanol = 4: 1),

NMR (DMSO-d6): δ 10.74 (1H, s), 10.59 (1H, s), 10.38 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.02-7.80 (5H, m), 7.58 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.38-7.23 (4H, m), 7.00-6.85 (1H, m), 3.90-3.74 (1H, m), 3.04-2.90 (1H, m), 2.75-2.61 (1H, m), 2.40 (3H, s).

Example 3

N-Hydroxy-N-[N'-[[3-(benzoylamino)phenyl]sulfonyl]glycyl]amide



1, 1'-Carbonyldiimidazole (265 mg) was added to a solution of the compound prepared in reference example 4(5) (500 mg) in tetrahydrofuran (15 ml). The mixture was stirred at room temperature for 7 hours. Hydroxylamine hydrochloride (213 mg) was added to the reaction mixture, and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. 1N Hydrochloric acid was added to the reaction mixture. The mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water and a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried and concentrated. The residue was washed with ether and dried to give the title compound (391 mg) having the following physical data.

TLC : Rf 0.46 (Chloroform : Methanol : Acetic acid = 16 : 3 : 1).

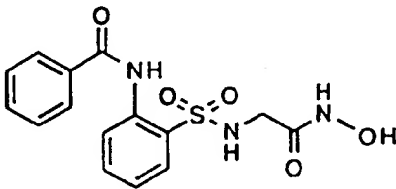
NMR (DMSO-d₆): δ 10.55 (2H, s), 8.88 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.09-7.90 (4H, m), 7.64-7.48 (5H, m), 3.40-3.30 (2H).

Example 3(1)-3(2)

The compounds having the following physical data were obtained by the same procedure as a series of reactions of example 3, using the compound prepared in reference example 4(6) and 4(7) instead of the compound prepared in reference example 4(5).

Example 3(1)

N-Hydroxy-N-[N'-[[2-(benzoylamino)phenyl]sulfonyl]glycyl]amide

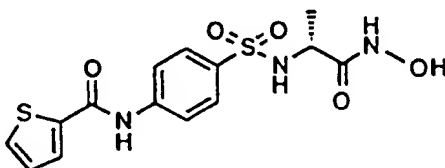


TLC : Rf 0.40 (Ethyl acetate),

NMR (DMSO-d₆): δ 10.60 (1H, s), 10.32 (1H, s), 9.05-8.80 (1H, br.s), 8.57 (1H, t, J=6.0Hz), 8.50-8.41 (1H, m), 8.03-7.93 (2H, m), 7.90-7.82 (1H, m), 7.74-7.52 (4H, m), 7.40-7.28 (1H, m), 3.41 (2H, d, J=6.0Hz).

Example 3(2)

N-Hydroxy-N-[N'-[[2-(2-thienylcarbonylamino)phenyl]sulfonyl]-D,L-alanyl]amide



TLC : Rf 0.48 (Chloroform : Methanol = 4 : 1),

NMR (DMSO-d₆): δ 10.57 (1H, br.s), 8.84 (1H, d, J=2.2Hz), 8.11 (1H, d, J=3.6Hz), 7.97-7.88 (5H, m), 7.76 (2H, d, J=8.8Hz), 7.24 (1H, t, J=3.6Hz), 3.68-3.61 (1H, m), 1.02 (3H, d, J=7.2Hz).

Formulation example 1

The following components were admixed in conventional method and punched out to obtain 100 tablets each containing 50 mg of active ingredient.

- N-Hydroxy-N-[N'-[[4-(p-toluoylamino)phenyl]sulfonyl]glycyl]amide 5g
- Carboxymethyl Cellulose calcium (disintegrating agent) 0.2g
- Magnesium stearate (lubricating agent) 0.1 g
- Microcrystalline cellulose 4.7g

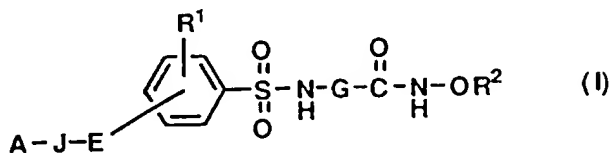
Formulation example 2

The following components were admixed in conventional method. The solution was sterilized in conventional manner, placed 2 ml portions into 5 ml ampoules and freeze-dried to obtain 100 ampoules each containing 20 mg of the active ingredient.

- N-Hydroxy-N-[N'-[[4-(p-toluoylamino)phenyl]sulfonyl]glycyl]amide 2.00g
- mannitol 20 g
- distilled water 500 ml

Claims

1. A hydroxamic acid derivative of formula (I):



wherein R¹ is hydrogen, or C1-4 alkyl;

R² is (1) hydrogen, (2) C1-8 alkyl, (3) phenyl, or (4) C1-4 alkyl substituted by phenyl;

E is (1) -CONR³-, in which R³ is hydrogen, C1-4 alkyl, phenyl, or C1-4 alkyl substituted by phenyl;

(2) -NR³CO-, in which R³ is as hereinbefore defined;

(3) -CO-O-,

(4) -O-CO-,

(5) -NR³-CO-NR³-, in which R³ is as hereinbefore defined;

(6) -CO-CH₂-,

(7) -CO-,

(8) -O-CO-NR³-, in which R³ is as hereinbefore defined;

(9) -NR³-CO-O-, in which R³ is as hereinbefore defined;

(10) -O-CO-O-,

(11) -CS-NR³-, in which R³ is as hereinbefore defined;

(12) -NR³-CS-, in which R³ is as hereinbefore defined;

(13) -NR³-CS-NR³-, in which R³ is as hereinbefore defined;

(14) -O-CS-NR³-, in which R³ is as hereinbefore defined;

(15) -NR³-CS-O-, in which R³ is as hereinbefore defined;

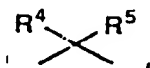
(16) -CS-O-,

(17) -O-CS-, or

(18) -O-CS-O-,

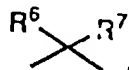
A is (1) hydrogen, (2) C1-8 alkyl, (3) C3-7 cycloalkyl, or (4) Ar, in which Ar is carbocyclic aryl or heterocyclic aryl, and is unsubstituted or substituted by 1-3 of C1-15 alkyl, C1-15 alkoxy, halogen, nitro, cyano, guanidino, amidino, hydroxy, benzyloxy, -NR⁹R¹⁰, in which R⁹ and R¹⁰ each, independently, is hydrogen or C1-4 alkyl; -COOR¹¹, in which R¹¹ is hydrogen or C1-4 alkyl; trifluoromethyl, phenyl or heterocyclic ring;

J is (1) a bond, (2) C2-4 alkylene, (3) C2-4 alkenylene, or (4)



in which R^4 and R^5 each, independently, is (i) hydrogen, (ii) C1-4 alkyl, or (iii) C1-4 alkoxy, or R^4 and R^5 , taken together with the carbon to which they are attached, form a C3-7 cycloalkyl group,

G is (1) $-(CH_2)_m-$, in which m is 2, 3 or 4, or (2)



in which R^6 and R^7 each, independently, is (i) hydrogen, (ii) C1-8 alkyl, (iii) $-COOR^8$, in which R^8 is hydrogen, C1-8 alkyl, phenyl, or C1-4 alkyl substituted by phenyl; (iv) Ar, in which Ar is as hereinbefore defined; (v) heterocyclic ring, (vi) C1-8 alkyl substituted by: $-COOR^8$, in which R^8 is as hereinbefore defined; C1-4 alkoxy; hydroxy; benzyloxy; $-NR^{12}R^{13}$, in which R^{12} and R^{13} each, independently, is hydrogen or C1-4 alkyl; $-NR^{14}COOR^{15}$, in which R^{14} is hydrogen or C1-4 alkyl and R^{15} is hydrogen, C1-8 alkyl, phenyl or C1-4 alkyl substituted by phenyl; Ar; or heterocyclic ring; with the proviso that one of the carbon atoms in C1-8 alkyl may be replaced by a sulfur atom; or R^6 and R^7 , taken together with the carbon to which they are attached, form a C3-7 cycloalkyl group;

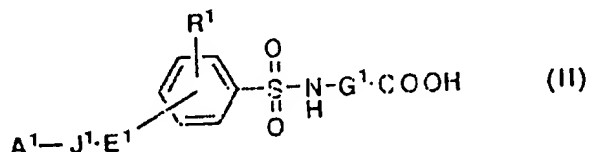
with the proviso that, when E is $-O-CO-NR^3-$, $-O-CO-O-$, $-O-CS-NR^3-$ or $-O-CS-O-$, and J is a bond, A is not hydrogen;

or a non-toxic salt thereof.

2. A compound according to claim 1, wherein E is $-CONR^3-$, $-NR^3CO-$, $-NR^3CO-NR^3-$, $-O-CO-NR^3-$, $-NR^3CO-O-$, $-CS-NR^3-$, $-NR^3CS-$, $-NR^3CS-NR^3-$, $-O-CS-NR^3-$, or $-NR^3CS-O-$.
3. A compound according to claim 1, wherein E is $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-CH_2-$, $-CO-$, $-O-CO-O-$, $-CS-O-$, $-O-CS-$, or $-O-CS-O-$.
4. A compound according to claim 1, which is selected from N-Benzyloxy-N-[N'-[[4-(p-Toluoylamino)phenyl]sulfonyl]glycyl]amide, N-Benzyloxy-N-[N'-[[4-(benzoylamino)phenyl]sulfonyl]glycyl]amide, N-Benzyloxy-N-[N'-[[4-(4-methoxybenzoylamino)phenyl]sulfonyl]glycyl]amide, N-Benzyloxy-N-[N'-[[4-(4-pentylbenzoylamino)phenyl]sulfonyl]glycyl]amide, N-Benzyloxy-N-[N'-[[4-(p-toluoylamino)phenyl]sulfonyl]-D-tryptophyl]amide, N-Hydroxy-N-[N'-[[4-(p-toluoylamino)phenyl]sulfonyl]glycyl]amide, N-Hydroxy-N-[N'-[[4-(benzoylamino)phenyl]sulfonyl]glycyl]amide, N-Hydroxy-N-[N'-[[4-(4-methoxybenzoylamino)phenyl]sulfonyl]glycyl]amide, N-Hydroxy-N-[N'-[[4-(4-pentylbenzoylamino)phenyl]sulfonyl]-D-tryptophyl]amide, N-Hydroxy-N-[N'-[[3-(benzoylamino)phenyl]sulfonyl]glycyl]amide, N-Hydroxy-N-[N'-[[2-(benzoylamino)phenyl]sulfonyl]glycyl]amide, and N-Hydroxy-N-[N'-[[2-(2-thienylcarbonylamino)phenyl]sulfonyl]-D, L-alanyl]amide, and esters and non-toxic salts thereof.
5. A pharmaceutical composition which comprises a compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 4 or a non-toxic salt thereof, as active ingredient, and a pharmaceutically acceptable carrier.
6. A compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 4 or a non-toxic salt thereof for use in the prevention and/or treatment of a disease induced by overexpression or excess activation of a gelatinase.
7. A compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 4 or a non-toxic salt thereof for use in the prevention and/or treatment of a disease induced by overexpression or excess activation of a gelatinase which disease is a rheumatoid disease, arthrosclerosis, abnormal bone resorption, osteoporosis, periodontitis, interstitial nephritis, arteriosclerosis, pulmonary emphysema, cirrhosis, cornea injury, metastasis, invasion or growth of tumor cells, an autoimmune disease, a disease caused by vascular emigration or infiltration of leukocytes, or arterialization.
8. Use of a compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 4 or a non-toxic salt thereof in the manufacture

of a medicament for the prevention and/or treatment of a disease as defined in claim 6 or 7.

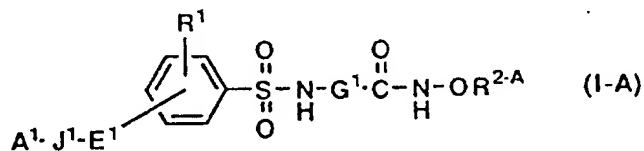
9. A process for the preparation of a compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 4 or a non-toxic salt thereof, which process comprises: (A) reacting a compound of formula (II):



wherein G^1 , E^1 , J^1 and A^1 are as defined in claim 1 for G, E, J and A, with the proviso that $\text{A}^1\text{---J}^1\text{---E}^1$, substituents of Ar in A^1 , and R^6 and R^7 in G^1 are not ---COOH , ---CSOH , amino, hydroxy or a group containing ---COOH , ---CSOH , amino or hydroxy, and R^1 is as defined in claim 1; with a compound of formula (III):



wherein $\text{R}^{2\text{-A}}$ is C1-8 alkyl, phenyl, or C1-4 alkyl substituted by phenyl, or (B) deprotecting under alkaline or acidic conditions, or hydrogenolysing a compound of formula (I-A):



wherein all the symbols are as hereinbefore defined;

optionally followed by the conversion of the compound of formula (I) thus obtained into a non-toxic salt thereof.



European Patent
Office

EUROPEAN SEARCH REPORT

Application Number
EP 96 30 5805

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int.Cl.6)
D,Y	EP-A-0 606 046 (CIBA GEIGY AG) 13 July 1994 * the whole document *	1-9	C07C311/46 A61K31/18 C07D333/38 C07D209/20
Y	WO-A-95 19956 (BRITISH BIOTECH PHARM ;BECKETT RAYMOND PAUL (GB); WHITTAKER MARK () 27 July 1995 see page 7-8: meaning of R4	1-9	
P,Y	WO-A-96 00214 (CIBA GEIGY AG ;MACPHERSON LAWRENCE JOSEPH (US); PARKER DAVID THOMA) 4 January 1996 * abstract *	1-9	
P,Y	WO-A-95 35276 (BRITISH BIOTECH PHARM ;MILLER ANDREW (GB); WHITTAKER MARK (GB); BE) 28 December 1995 see claims	1-9	
			TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int.Cl.6)
			C07D A61K
The present search report has been drawn up for all claims			
Place of search MUNICH		Date of completion of the search 18 September 1996	Examiner Steendijk, M
<p>CATEGORY OF CITED DOCUMENTS</p> <p>X : particularly relevant if taken alone Y : particularly relevant if combined with another document of the same category A : technological background O : non-written disclosure P : intermediate document</p> <p>T : theory or principle underlying the invention E : earlier patent document, but published on, or after the filing date D : document cited in the application L : document cited for other reasons & : member of the same patent family, corresponding document</p>			

EPO FORM 1501 (04/96) (P/0101)